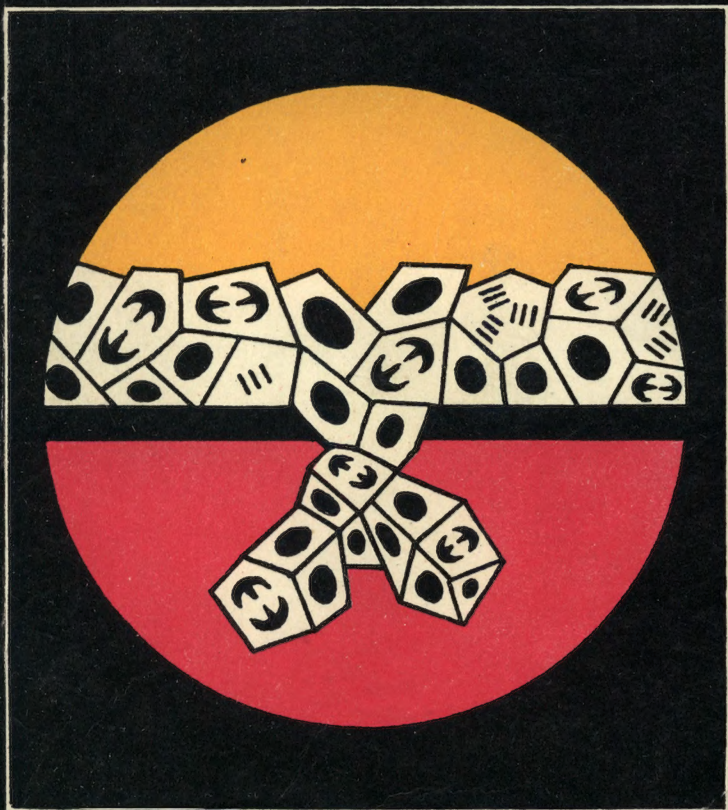




В МИРЕ НАУКИ И ТЕХНИКИ

Ж. МАТЭ

ДОСЬЕ РАКА



ИЗДАТЕЛЬСТВО **МИР** МОСКВА



GEORGES MATHÉ

DOSSIER CANCER

PARIS, STOCK, 1977

В МИРЕ НАУКИ И ТЕХНИКИ

Ж. МАТЭ

ДОСЬЕ РАКА

Перевод с французского
д-ра мед. наук, проф. В. П. Кулик и
канд. мед. наук В. П. Слюсарчука

под редакцией
чл.-корр. АМН СССР Т. Т. Березова и
д-ра мед. наук, проф. Ю. Я. Грицмана

МОСКВА «МИР» 1983

ББК 55.6
М35
УДК 616-006.6

Матэ Ж.

М35 Досье рака/Пер. с франц. Кулик В. П., Слюсарчука В. П.; Под ред. Т. Т. Березова, Ю. Я. Грицмана; Предисл. Т. Т. Березова; Послесл. Ю. Я. Грицмана.— М.: Мир, 1983.— 268 с.— (В мире науки и техники)

Что мы знаем о раке? Что мы можем сделать в борьбе с ним? Есть ли у науки средства избавить человечество от этого страшного недуга? На эти и многие другие вопросы отвечает профессор Жорж Матэ, крупный французский ученый, директор Института онкологии и иммуногенетики.

Книга рассчитана не только на специалистов (медиков и биологов), но и на читателей, интересующихся достижениями современной медицины и биологии.

М $\frac{4116000000-218}{041(01)-83}$ 174-83, ч. I

ББК 55.6
617.3

*Редакция научно-популярной и
научно-фантастической литературы*

© 1977, Editions Stock

© Перевод на русский язык,
«Мир», 1983

ПРЕДИСЛОВИЕ РЕДАКТОРА ПЕРЕВОДА

Перед вами книга с интригующим названием «Досье рака», принадлежащая перу одного из ведущих онкологов Франции, директора Института онкологии и иммуногенетики профессора Жоржа Матэ. Но не ждите, что это научный детектив. С последовательной методичностью и глубиной, присущей большому ученому, и в то же время в достаточно доступной неспециалисту форме автор рассказывает об одной из волнующих проблем века — проблеме рака, движимый желанием подытожить общие достижения теоретической и экспериментальной онкологии и наметить новые направления исследований в этой области.

К проблеме этиологии, патогенеза, профилактики, диагностики и лечения злокачественных новообразований приковано внимание многих ученых и специалистов. Во всех крупных странах мира выделяются значительные средства для научных изысканий и лечебных мероприятий в области онкологии. Заметим, что в ряде случаев достигнуты значительные успехи. Однако население, в том числе немало врачей, до сих пор к диагнозу «рак» относится как к смертному приговору. Именно этим подчас объясняется появление страха и недостаточная кооперация больного и его семьи с лечащими врачами, что, естественно, влечет за собой ухудшение состояния пациента, а порой и влияет на исход заболевания. И по сей день для широкой публики рак представляется чем-то таинственным, вокруг него создано множество легенд.

В самом деле, если рядом с вами живет или работает человек, перенесший, например, инфаркт миокарда, это ни у кого не вызывает удивления: люди справедливо полагают, что, благодаря достижениям современной медицины, он может рассчитывать на благоприятный исход. Иное дело рак. Даже сегодня мало кто верит, что рак может быть полностью излечен. И не потому, что излечившихся больных нет. В доказательство сказанного сошлемся на слова акад. Н. Н. Блохина, директора Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР. В докладе на сессии общего собрания АМН СССР (июнь 1982 г.) он сказал о том, что из зарегистрированных в СССР примерно 2 млн. больных злокачественными опухолями в настоящее время около 700 тыс. лечилось от рака 10 и более лет назад. Из соображений гуманности советские медики обычно не говорят онкологическому больному о характере его болезни, поэтому окружающие часто и не подозревают об успешности лечения. Вместе с тем следует указать на наметившийся разрыв между достижениями биологии и медицины в области онкологии и широкой информацией общественности.

Вот почему не дань моде, а долг перед обществом, подчеркивает Жорж Матэ, заставили его взяться за перо. В своей книге «Досье рака» он весьма подробно освещает «состояние дел»: рассказывает о современном уровне знаний о раке, рассматривает возможности активного воздействия на злокачественные новообразования, делится своими соображениями по поводу перспектив противораковой борьбы и т. д.

Несомненная заслуга автора в том, что он сумел сделать доступными восприятию и пониманию неспециалистов сложные определения и специфические понятия, непосредственно связанные с особенностями роста и размножения клеток в норме и при раке.

Как известно, развитие живых организмов строго запрограммировано в пространстве и времени. Размножение и дифференцировка клеток высших организмов про-

текают в полном соответствии с программой, заложенной в ДНК внутри самой клетки. Появление рака обусловлено патологическим, неудержимым и неконтролируемым размножением клеток. Но почему оно происходит? Где заложены причины — в среде, окружающей клетку, и/или в ней самой? Может ли рак быть запрограммирован? Бессильна ли медицина перед лицом этой опасности или она все же располагает средствами, позволяющими избавить человечество от страшной участи? Что мы знаем о раке? Что может сделать медицина в борьбе с ним? Ответы на эти и многие другие вопросы читатель найдет в этой книге.

Сейчас в руках ученых накапливается все больше данных, подтверждающих мысль о том, что истинными причинами опухолевых заболеваний являются молекулярные изменения, очень часто выходящие за рамки анатомических границ клеток и органов. Причем если путем соответствующего вмешательства врач в состоянии восстановить измененный молекулярный субстрат, то перед морфологическими изменениями он обычно беспомощен. Следовательно, необходима перестройка способа мышления с морфологических категорий на молекулярные, что, несомненно, будет способствовать не только раскрытию сущности малигнизации и злокачественного роста, но и послужит основой для разработки эффективных средств борьбы с опухолевыми заболеваниями человека.

Имя профессора Матэ широко известно в научных кругах. Он признанный авторитет в области онкологии, автор многих научных трудов и научно-популярных книг (некоторые из них переведены на русский язык). Он председатель ряда научных обществ и комиссий, эксперт онкологической службы Франции и Всемирной организации здравоохранения. Международное признание принесло ему в 1958 г. спасение югославских физиков, получивших смертельное лучевое поражение. Тогда впервые в мире Матэ осуществил успешную пересадку кост-

ного мозга. С 1959 г. ученый ввел этот метод и в лечение больных лейкозами, в частности в резистентных к химиотерапии случаях. С 1962 г. Матэ в содружестве с коллегами разрабатывает новый вид лечения рака — так называемую иммунотерапию, которая приобретает широкую популярность во всем мире.

Будучи одним из признанных авторитетов онкологической науки, Жорж Матэ ведет большую организаторскую деятельность. В 1962 г. вместе с ведущими учеными Западной Европы он активно участвует в создании Европейской организации по исследованию и терапии рака и становится ее первым президентом (1962—1964 гг.), а в 1965 г. создает первый во Франции Институт онкологии и иммуногенетики. В этом институте ученые разных специальностей проводят теоретические исследования и внедряют их достижения в клиническую онкологическую практику. На базе Института онкологии и иммуногенетики впервые осуществлена подготовка онкологов для клиник и лабораторий Франции. В 1976 г. Матэ совместно с американским ученым Г. Раппопортом создает гистологическую и цитологическую классификацию опухолевых заболеваний кроветворных и лимфоидных тканей.

Жорж Матэ не только крупный ученый, но и общественный деятель, поэтому не удивительно, что его беспокоит организация онкологической помощи в мире, и прежде всего во Франции. Достаточно сказать, что бюджет возглавляемого им института почти наполовину складывается из благотворительных пожертвований! Но, говоря о профилактике и лечении онкологических больных у себя на родине и в других западных странах, он обходит полным молчанием состояние дел в Советском Союзе и в социалистических странах. В его книге не нашлось места для русских и советских ученых, внесших значительный вклад в развитие науки о раке. Между тем сегодня в нашей стране Всесоюзный онкологический научный центр АМН СССР координирует деятельность около 60 научных учреждений, занимающихся исследованиями актуаль-

ных проблем онкологии и определяющих стратегию противораковой борьбы.

Принципы онкологической доктрины СССР формировались в 30-е гг. Онкологическая служба как вид специализированной медицинской помощи декретирована Постановлением Совнаркома СССР в 1945 г. В апреле 1976 г. было принято третье по счету постановление правительства «О мерах по дальнейшему улучшению онкологической помощи населению», определившее основные организационные вопросы онкологической службы. Постоянная забота о здоровье народа, возведенная в ранг государственной политики, определяет достижения социалистического здравоохранения. Все онкологические больные как в стационарах, так и амбулаторно получают необходимые лекарства бесплатно.

Во всех медицинских институтах Советского Союза и на 9 медицинских факультетах университетов на базе крупных онкологических диспансеров и научно-исследовательских институтов организованы кафедры и курсы онкологии для углубленной подготовки будущих онкологов.

Конечно, и у нас в стране имеются определенные трудности - в организации онкологической службы. Однако государственный характер проводимых мероприятий, поступательные достижения отечественной онкологии позволяют надеяться на успешное решение проблемы рака в СССР.

Учитывая быстрый прогресс биологических наук, в том числе медицины, редакторы русского перевода этой книги сочли целесообразным внести определенные коррективы в виде примечаний в некоторые положения Ж. Матэ, явно устаревшие или не подтвердившиеся к настоящему времени исследованиями, проведенными после выхода книги в свет (1977 г.). Примечания сделаны с учетом достижений онкологической науки. Кроме того, книга дополнена послесловием проф. Ю. Я. Грицмана, где, в

частности, разъясняется система выявления больных злокачественными опухолями, принятая в СССР.

Проблема рака ждет своего решения. Многие уже сделано, намечены пути новых исследовательских программ, объединяются силы специалистов самых разных профилей, осуществляется широкое международное сотрудничество ученых (созываются национальные и международные противораковые конгрессы).

Безусловно, книга Ж. Матэ привлечет внимание научной общественности и послужит пропаганде впечатляющих достижений современной науки о раке. Оригинальная точка зрения автора на различные проблемы и явления в биологии и медицине, интересные обобщения, программность ряда его положений, бесспорно, заслуживают внимания. Для студентов же она послужит своеобразным учебным пособием по онкологии — увлекательным по форме, вобравшим в себя новейшие научные данные и одновременно доступным по сути. Мы надеемся, что книга «Досье рака» окажется весьма полезной и для менее подготовленного читателя, позволит ему составить более полное представление о современном состоянии и перспективах развития онкологии.

Чл.-корр. АМН СССР, проф. Т. Т. Березов

Эта книга посвящена тем, кто в той или иной мере своей значительной или скромной, но всегда нужной и незаменимой помощью способствовал деятельности Института онкологии и иммуногенетики, которым я руковожу, и созданию фонда для борьбы с болезнями крови, иммунными и опухолевыми заболеваниями.

Я хотел бы поблагодарить их от лица ученых, которых они вдохновляли, и от лица больных, выздоровлению которых они содействовали.

Пусть они твердо знают, что их моральный и материальный вклад во многом помог осушить слезы и облегчить страдания не только самих больных, но и близких им людей. Я полагаю, что для них это будет самым большим вознаграждением, ибо оно безмолвно, и сегодня никто не в состоянии измерить глубину прошедшей стороной беды.

Пусть будут они поощрены в своих усилиях, сейчас необходимых более, чем когда-либо ранее.

Мы в состоянии лишь приблизительно оценить путь, который предстоит пройти. Путь этот длительный, и врачи и ученые чувствовали бы себя очень одинокими перед лицом страшного бедствия XX века, если бы их не окружали друзья и единомышленники, если бы они не ощущали постоянной поддержки, ведомые верой в успех, которая всех нас объединяет.

*Жорж Матэ
1 октября 1976 г.*

ПРОЛОГ

Нет ничего столь удаленного от нас,
чего бы мы не смогли достичь, или
столь глубоко скрытого, чего бы мы
не смогли открыть.

Декарт

Редко столько писалось о достижениях в области биологии и медицины, как в последние годы. Успех произведений, излагающих достижения этих дисциплин, объясняется тем, что широкая общественность испытывает глубокую заинтересованность в познании истоков жизни. Вместе с тем прогресс порой пугает, а открытия тревожат, хотя и порождают надежду. Отсюда появление противоречий и неуверенности. Вины ученых в этом нет, даже если их не всегда понимают и должным образом не ценят в современном мире. Вредным или попросту бесполезным может быть использование изобретений (за что исследователи не несут ответственности), но не само изобретение.

Долгое время на врачей не распространялись эти подозрения. Но со времен Ивана Илича ¹, который обвинил терапию в угрозе здоровью людей и ратовал за «профилактику», врачи были низведены с пьедестала и приравнены к другим исследователям. Невзирая на это, предпринимались усилия, чтобы информировать общественность о научных достижениях. Очень важно объяснить широким кругам людей, что же дает наука и что она могла бы дать, если бы к ней предъявлялись повышенные требования. Некоторые биологи и врачи делают это весьма успешно. Одни доходчиво излагают новые идеи и практические результаты биологии и современной медицины. Другие рассказывают захватывающую историю некоторых дисциплин. Третьи знакомят с исследованиями, приведшими к открытиям. Со временем к биологии стали относиться довольно критически: ее обвиняли в том, что она погрешима в своих пророчествах и медлительна в

¹ Мексиканский профессор богословия.— *Прим. перев.*

своем развитии. Вместе с тем признавалось, что будущее человека во многом обусловлено именно этой наукой.

Однако сегодня некоторая часть критически настроенной интеллигенции задается вопросом: стоит ли бороться за жизнь, которую ценой больших усилий может даровать больным людям врач, того, чтобы жить в нашем мрачном обществе? Мой опыт показал, что больные раком не спрашивают себя, как они будут жить, а могут ли я дать им надежду на жизнь!

Но что бы там ни говорили, людям необходима информация, которая была бы в состоянии удовлетворить их извечную жажду познания и одновременно дать возможность исследователю выполнить свой долг перед обществом.

По мнению издательства «Сток», пришло время сделать это и в отношении рака ¹. Вот почему я откликнулся на его просьбу. Читатель не найдет в этой книге социологических размышлений или картины хаоса экстраполярной метафизики ², моделью которой является рак. Я даже не счел нужным вмешаться в спор о «неизменности» генетического потенциала клетки, механизма, не подверженного влиянию случая, хотя современные знания, касающиеся поведения некоторых канцерогенных вирусов, вносят в дискуссию свежую струю. Я просто констатирую, что безопасность стала главной заботой современного человека. И если природную среду рассматривать как источник опасности, то следует признать, что сама человеческая деятельность увеличивает риск и создает опасности в конечном итоге более серьезные, чем природа.

Эту тенденцию можно было бы компенсировать более интенсивными исследованиями в науке и медицине. Однако этого не происходит. Напротив, создается впечатление, будто человек отказался от мысли защитить свое потомство и в то же время делает все, чтобы увеличить источники опасности. Победы над раком можно было бы, вероятно, достичь в ближайшее время, если бы на борьбу с ним выделялись средства, хоть как-то сравнимые

¹ Здесь и далее под термином «рак» автор понимает злокачественные заболевания без конкретизации вида тканей, в которых они развиваются.— *Прим. перев.*

² Речь идет о философской дискуссии относительно правомерности переноса биологических закономерностей на явления социальной жизни человеческого общества.— *Прим. перев.*

с теми, что выделяются на ядерные исследования или завоевание космического пространства.

Тем, от кого зависит бюджет онкологических исследований и кто игнорирует или отказывается знать, что сулит человечеству прогресс медицинской науки, я хотел бы лишь напомнить слова Сен-Жюста: «Несчастные — властелины земли. Горе правителям, которые это забывают».

Нам предстоит одолеть бедствие, которое ежегодно поражает свыше 160 000 несчастных в одной только нашей стране, одевает в траур 100 000 семей и которое нельзя победить без коллективных усилий, столь нужных и проводимых теми, кому народ доверил судьбы нации.

Поэтому мой подход ограничивается попыткой изложить основные медико-биологические сведения, относящиеся к науке о раке в целом. Я постараюсь по возможности наглядно показать, что приобретенные знания помогут человеку победить рак, если он того захочет.

Читатель не найдет в этой книге информации, касающейся непосредственно тех или иных типов рака, — такие сведения имеются в других произведениях, список которых приведен в библиографии. Описания и объяснения предельно упрощены, быть может, некоторые из них кое-кому покажутся даже слишком простыми. За некоторым исключением, библиография ограничена работами общего характера. В конце книги дан терминологический словарь.

ОТ АВТОНОМИИ К ВЗАИМОЗАВИСИМОСТИ

Вражда и дружба или гармония определяют отношения элементов тела.

Эмпеδοкл

Еще совсем недавно основной структурной единицей жизни считалась клетка, сопоставимая с одноклеточными организмами, например микробами. Совокупность клеток составляет две другие структурные и функциональные единицы многоклеточных организмов: ткани и органы. В человеческом организме насчитывается около 50 000 млрд. клеток.

Длительное время рак изучался только как болезнь органов, тканей и клеток. Однако эта теоретическая позиция десятилетиями обуславливала застой в изучении злокачественных опухолей.

Исследования, которые велись на двух других уровнях, молекулярном и целостного организма, послужили причиной решающего прогресса в онкологии на протяжении последних 20 лет. Ибо именно молекулы и целостный организм являются в действительности более значимыми структурными единицами жизни, чем клетка, ткань и орган ¹.

Цель моей вступительной главы — осветить взаимодействие этих структур в живом организме. Это позволит выявить возможные точки приложения канцерогенных веществ и воздействий, а также проанализировать ущерб, которому могут подвергнуться эти структуры, и показать возможности восстановительных процессов.

¹ С этим тезисом автора трудно согласиться. Учитывая существование различных уровней структурной организации живого, очевидно, нет оснований говорить о конкретной природе «структурных единиц жизни». — *Прим. ред.*

Не все молекулы биосферы соответствуют нашему пониманию жизни, т. е. не все обладают способностью использовать энергию, самовоспроизводиться, изменяться и передавать измененные признаки по наследству. Однако среди них имеются и такие, которые полностью соответствуют приведенному определению. Это так называемые «нуклеиновые кислоты» — основной материал ядра клетки. Нуклеиновые кислоты необходимы для жизни, поскольку при их повреждении погибают высокоорганизованные живые структуры, в состав которых они входят. В то же время молекулы нуклеиновых кислот, как показывают биохимические исследования, — вполне законченные структуры. Это положение подкрепляется тем, что, по данным изучения истории возникновения жизни на Земле, молекулы нуклеиновых кислот появились миллиарды лет назад, задолго до возникновения одноклеточных (3 млрд. лет назад) и многоклеточных организмов (примерно 1 млрд. лет назад).

Если длительность указанных периодов времени согласуется со сложностью структуры организмов, то она никак не объясняет, почему возникли подобные структуры. Их образование объясняется тем, что в примитивной атмосфере нашей планеты физические и химические условия благоприятствовали возникновению составных частей живых организмов. Со временем эти условия изменялись, причем изменялись не только сами элементы, но и периоды, в которых те или иные группы элементов были представлены.

Так, например, одним из основных химических элементов, без которых невозможно существование биологических структур, способных использовать энергию для осуществления работы, является кислород. Но, если бы в период появления простейших структур жизни в атмосфере Земли имелся свободный кислород, они тотчас бы сгорели.

По всей вероятности, кислород в незапамятные времена находился в атмосфере только в связанном состоянии с водородом. Так возникла молекула воды. В соединении с другими элементами атмосферы — углеродом, азотом и кислородом — важную роль играл водород, который способствовал образованию первых молекул:

аммиака, углекислого газа и воды (все в газообразном состоянии).

Углерод обладает способностью соединяться с другими элементами в самых различных комбинациях, что объясняет крайнее разнообразие молекул жизни. Эти комбинации возникают в результате химических реакций, которые могут происходить только при активации энергией. Источниками такой энергии служили ультрафиолетовое излучение Солнца и электрические разряды в атмосфере.

Итак, Земля была окутана атмосферой из водяных паров, содержащих молекулы углеродистых соединений. Пары конденсировались в воду, образовались моря. В них растворились газы, а их соединения под влиянием солнечных лучей расщепились на водород, кислород, углерод, азот, которые вновь соединились с другими элементами, в частности с фосфором. Так возникли различные крупные молекулы, принадлежащие к углеводам, аминокислотам (составным элементам белков) и нуклеотидам (составным частям нуклеиновых кислот).

Хотя явления, которые обусловили их образование, еще не получили веского объяснения, они все же были воспроизведены лабораторным путем (Кальвин)¹ из молекул воды, окиси углерода, аммиака, водорода, фосфора и других соединений под воздействием ультрафиолетового и других видов излучений, электрических разрядов.

Каждая серия реакций была необходима, и каждой требовались миллионы лет, чтобы представился случай для ее проведения.

При разложении воды на кислород и водород последний рассеивался, а кислород превращался в озон (O_3), который задерживал ультрафиолетовое солнечное излучение, предохраняя от него вновь образовавшиеся молекулы, которые стали стабильными и локализовались на поверхности океанов.

Начался следующий этап; в результате дальнейших химических реакций нуклеотиды образовывали цепи полинуклеотидов (нуклеиновые кислоты), аминокислоты служили основой для формирования белков (протеинов).

¹ В лаборатории акад. А. И. Опарина были впервые получены доказательства синтеза первых органических молекул из неорганических веществ в условиях, близких к периоду преджизни.—Прим. ред.

Этот, так называемый «пребиотический» период также был воспроизведен в лаборатории: как подтвердилось, группы нуклеотидов, составляющие полинуклеотид, в результате механизма «спонтанного спаривания» приводят к образованию другого полинуклеотида, состоящего из групп дополнительных (комплементарных) элементов первичного нуклеотида с образованием двухнитчатой структуры нуклеиновых кислот.

Начальный процесс, описанный выше, был, конечно, сопряжен с неудачами и ошибками, поэтому изменения, происшедшие в группах нуклеиновых кислот, могли быть скопированы только под влиянием дополнительных воздействий. Однако он отвечает нашему пониманию жизни, как способности использовать энергию, самовоспроизводиться, изменяться и передавать измененные признаки потомству ¹.

АВТОНОМИЯ

Дальнейший этап, теоретически допустимый, не получил, однако, лабораторного подтверждения. Некоторые биохимики, в том числе Дэвид Грин, склонны относить его скорее к области фантастики, нежели к науке. Мы не разделяем мнение тех, кто, признавая, что существует огромная пропасть между «первичным бульоном», в какой-то степени воспроизводимым в пробирках химиков, и первой клеткой, тем не менее считает, что последовал этап образования систем, близких к самовоспроизводящимся. Закончился он образованием первых организмов.

По мнению ученых, это произошло около трех миллиардов лет назад. Мы можем судить о структуре этих организмов только на основании скопления «шариков», которые образуют некоторые микроископаемые докембрийского периода, открытые палеонтологами в Свазиленде (на юге Африки). Как полагают, они близки к современным простейшим организмам, бактериям.

Эти организмы — предтечи настоящих клеток. Известны два типа клеток, отражающие два этапа эволюции: прокариоты, ядро которых лишено мембраны (к ним относятся бактерии, одноклеточные синие водоросли),

¹ Пока нет полной ясности по вопросу о том, была ли первично синтезирована нуклеиновая кислота (в частности, ДНК) или белок, — *Прим. ред.*

и эукариоты, имеющие ядро, отделенное от протоплазмы мембраной: некоторые эукариоты представлены в виде автономных организмов (простейшие, грибы), другие входят в состав многоклеточных организмов.

Примером клетки прокариота может служить бактерия, предсказанная Пастером и описанная Хансеном в 1874 г. Она окружена оболочкой, предохраняющей клетку от ударов и внешних воздействий и состоящей из молекул углеводов и полипептидов. Именно на оболочку клетки действует пенициллин, препятствуя ее образованию. Под оболочкой бактериальную клетку окружает полупроницаемая мембрана. Она предохраняет цитоплазму, в которую погружены органоиды, в том числе ядро; последнее в отличие от ядра клетки эукариота не имеет четких границ и не отделено от цитоплазмы мембраной. При рассмотрении в электронный микроскоп ядро выглядит как сетка, в виде которой проецируется свернутая в клубок цепь дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Цепь ДНК представлена одной молекулой длиной свыше 1 мм с высокой молекулярной массой (свыше двух миллиардов дальтон). Цитоплазма содержит также другие органоиды, в том числе рибосомы. Последние наполовину состоят из молекул рибонуклеиновой кислоты (РНК), наполовину из белков. Рибосомы участвуют в биосинтезе белков. В состав цитоплазмы входят элементы, отличающиеся от ядра, но включающие ДНК. Эти элементы носят название плазмид.

Исследования бактерий позволили значительно продвинуться в области генетики (науки о полной передаче информации материнской клеткой двум дочерним в процессе деления) и в понимании структуры и функции не только самой клетки, но и ее основных органоидов.

Огромные молекулы в «первичном бульоне» — это нуклеиновые кислоты и белки, состоящие из большого числа атомов (чем объясняется разнообразие их структуры). В действительности эти молекулы не что иное, как полимеры, в которые собираются небольшие молекулы, или мономеры (нуклеотиды — в составе нуклеиновых кислот, аминокислоты — в составе белков).

Некоторые органические полимеры, такие, как целлюлоза, состоят из однотипных, следующих друг за другом мономеров, специфические же полимеры, к числу которых относятся нуклеиновые кислоты и белки, образуются из многих мономеров, представленных различными

группами. В том случае, если это белки, они обеспечивают структурные и функциональные свойства клетки, а если нуклеиновые кислоты, то они сохраняют и реализуют информацию. Группы мономеров в химических полимерах можно сравнить с группами букв в слове.

«Алфавит» белков состоит из 20 различных аминокислот, а одна белковая молекула может содержать их тысячи. Каждый белок характеризуется определенной последовательностью аминокислот.

«Алфавит» ДНК и РНК располагает всего четырьмя структурными единицами, четырьмя нуклеотидами. Каждый нуклеотид состоит из азотистого основания, фосфата и углевода, дезоксирибозы в ДНК и рибозы — в РНК. Сахар и фосфат формируют остов, а четыре основания (А — аденин, Г — гуанин, Ц — цитозин и Т — тимин в случае ДНК; А, Ц, Т и У — урацил — в случае РНК) порядком своего чередования определяют специфичность информации.

Как предположил в 1944 г. Эвери, ДНК несет в клетке наследственную информацию. По наблюдению этого же ученого в 1953 г., ДНК, выделенная из одной бактерии, способна включаться в другую и передать ей некоторые свойства бактерии-донора, свойства, которые клетка-реципиент передает своему потомству.

Следовательно, именно ДНК хранит в себе генетическую информацию, а не белки, которые только отражают ее в структуре и в функции (как впервые предположили в 1940 г. Браше и Касперсон). ДНК — составная часть генетической единицы, гена. Этот термин свыше 100 лет назад предложил монах из Богемии Грегор Мендель для объяснения разновидности передачи признаков гороха в экспериментах по гибридизации, которые он проводил на этих растениях. Ген и сегодня принято считать генетической единицей, которая воспроизводится в неизменном виде при каждом делении клетки.

ДНК содержит генетический материал и механизм управления. В значительной мере благодаря исследованиям бактерий появилась возможность наблюдать удвоение ДНК при делении клетки и этапы, которые позволяют клеткам проявить специфичность получаемой наследственной информации в виде сохранения индивидуальности структуры и функции белков.

Генетическая преемственность в процессе деления клетки объясняется не только химической, но и физико-хими-

ческой структурой ДНК, раскрытой в 1953 г. Уотсоном и Криком. Нуклеотиды соединены так, что образуют длинную цепь, состоящую из двух полимерных нитей, скрученных одна вокруг другой и образующих двойную спираль. Остов каждой нити состоит из групп фосфатов, которые чередуются с молекулами сахара (дезоксирибозы), с которыми связаны основания А, Т, Г, Ц, расположенные различными группами. Группы оснований двух нитей комплементарны друг другу (каждый Г одной нити обязательно связан с Ц другой, а каждый А — с Т). Обе нити спирали зависят друг от друга. При репликации (удвоении молекул ДНК), имея всю необходимую информацию о форме групп оснований, они расходятся. С этого момента основания каждой нити свободны и могут привлечь к себе основания дополнительных нуклеотидов, служа матрицей для получения второй дополнительной нити. Так, одна двойная спираль путем двойного копирования рождает две двойные спирали, идентичные первоначальной и друг другу. В этом удвоении ДНК является только матрицей, формой для снятия слепка; она один из катализаторов биохимических ферментативных реакций. Фермент, управляющий репликацией, называется ДНК-полимеразой.

Деятельность генов не ограничивается удвоением ДНК. Они управляют функциями клеток, связанными, как мы видели, со специфичностью белков, т. е. с последовательностью расположения аминокислот. Молекула ДНК не служит непосредственно матрицей для производства белков. Это происходит в цитоплазме, в частности в рибосомах — мелких структурах, своего рода «мини-фабриках» белков клетки.

Информация, заключенная в ДНК, передается из ядра в рибосомы при помощи РНК, называемой «информационной»¹ (она была открыта Спигелменом и Франсуа Гро в 1960 г.). Передача информации происходит от ДНК на РНК, и этот этап называется транскрипцией. Хотя РНК состоит только из одной цепи (и называется «одноцепочечной»), ее химическая структура очень близка структуре ДНК (различие в том, что тимин в ней заменен на урацил). Ее генетическая информация содержится в

¹ На существование в клетках информационных, точнее матричных, РНК (мРНК) впервые указали советские биохимики — акад. А. Н. Белозерский и акад. А. С. Спирин. — *Прим. ред.*

группах четырех оснований, воспроизведение которых объясняется спариванием комплементарных (дополнительных) оснований с основаниями ДНК. Эта реакция нуждается в ферменте, РНК-полимеразе. Для каждого гена копируется только одна из двух цепей ДНК.

Чтобы найти свои группы, аминокислоты, составляющие белки, не фиксируются прямо на основаниях информационной РНК. Она только управляет их сборкой в процессе очень сложного явления «трансляции» (перевода), который нуждается в участии другого вида РНК, называемой транспортной, или тРНК. Последняя играет роль приспособителя (адаптора). Ее молекула одновременно специфична определенной аминокислоте и особой группе из трех нуклеотидов, называемой кодоном информационной РНК (следовательно, эта специфичность определяется тремя нуклеотидами). Именно на уровне рибосомы комплекс тРНК — аминокислота встречается с информационной РНК, которая фиксируется на части рибосомы и представляет там свой первый триплет нуклеотидов. Последний привязывает комплекс аминокислота — тРНК, три нуклеотида которой (антикодон) распознаются этим триплетом кодона. Информационная РНК перемещается в недра рибосомы и представляет второй триплет, который привязывает второй комплекс аминокислота — тРНК. Две подведенные аминокислоты последовательно соединяются. Процесс продолжается до израсходования триплетов информационной РНК, и все аминокислоты, принесенные тРНК, прикрепляются друг к другу в порядке, определяемом информационной РНК для образования белка специфичной структуры.

Правило, по которому последовательность аминокислот определяется последовательностью расположения нуклеотидов, называется генетическим кодом; его открыли Уотсон и Крик в 1962 г. Клетка располагает всего четырьмя нуклеотидами в «алфавите» ДНК и РНК, а для производства своих белков она использует 20 разнообразных аминокислот. Как было показано, местоположение каждой аминокислоты в данном белке точно определено посредством одного триплета из трех нуклеотидов (кодона на информационной РНК и антикодона — на транспортной РНК). Известны соответствия между триплетами нуклеотидов и аминокислотами. Так как с помощью четырех букв можно составить $4 \times 4 \times 4 = 64$ слова из трех букв и так как имеется только 20 аминокислот,

можно сделать вывод, что для большинства аминокислот существует несколько различных записей (принято говорить, что код «вырожденный»). С другой стороны, три триплета (УАА, УАГ и УГА) не содержат в себе никакого смысла и играют роль своего рода знаков препинания.

Изменение одной буквы в кодоне может воспроизвести новое слово, но обозначающее другую аминокислоту. Например, УГУ означает цистеин, а УГГ — триптофан (две разные аминокислоты). Следовательно, мутация, или резкое изменение одного-единственного нуклеотида ДНК, может изменить тип белков, синтезируемых клеткой.

Белки в зависимости от последовательности расположения аминокислот являются структурной основой своеобразия клеток не только непосредственно в качестве ее материала и не только в качестве ферментов (отдельные примеры которых уже приводились); они принимают участие и в специфической деятельности некоторых генов.

Далеко не все гены — действующие. Те, которые таковыми не являются, подавлены белками ядра; сами же белки находятся под контролем генов-регуляторов, специфичных для каждого из них. Самый известный пример относится к молочному сахару, или лактозе. Бактерия, выращенная в бульоне без лактозы, не образует фермента лактазы, необходимого для расщепления, а следовательно, использования сахара. Если добавить лактозу в бульон, бактерия секретирует лактазу. Механизм, обеспечивающий такое приспособление клетки бактерии к среде, был описан Жакобом и Моно. Ген, ответственный за кодирование производства фермента, называется структурным; его деятельность в свою очередь контролируется генами-регуляторами и операторами.

Один ген-оператор в состоянии стимулировать один или несколько структурных генов. Он располагается на нити ДНК непосредственно перед ними. Ген-регулятор контролирует производство репрессора, специфичного для своего оператора, который запрещает последнему образовывать специфичную для данного фермента информационную РНК (вероятно, путем торможения действия РНК-полимеразы на уровне соответствующих генов). Действие, вызванное лактозой в приведенном примере (откуда и название «индуктор»), состоит в том, что она вы-

ключает репрессор и тем самым освобождает оператор, который автоматически запускает механизм синтеза информационной РНК, а значит, и фермента.

Такая система не позволяет бактериям вырабатывать слишком много ферментов, которые они могли бы произвести, но в которых не нуждаются. Таким образом, большинство генов не проявляет себя: они «подавлены». Однако при поступлении нужного вещества (лактоза — в приводимом выше примере) они могут активизироваться. Они могут активизироваться и в результате мутации, препятствующей клетке производить ферменты или, наоборот, стимулирующей ее к постоянному, неконтролируемому их образованию, что уже не является для нее благоприятным, так как вовлекает ее генетический потенциал биосинтеза белков в «ненужное» производство. Эти две возможности ставят потомство клетки в невыгодные условия конкуренции с нормальными бактериями и могут привести к ее гибели.

Таков в самом схематичном виде геном — совокупность генов одной бактерии, управляемых, образно говоря, демократической монархией. Демократической потому, что распоряжения монарха (генома) соотносятся с нуждами клетки или окружающей ее среды, а монархией потому, что потенциал генома рассматривается как не поддающийся внешним воздействиям, кроме особых случаев, называемых мутациями.

Эта способность значительной, но вместе с тем ограниченной адаптации, которую геном предоставляет бактерии, обеспечивает устойчивость огромного большинства видов к изменяющимся условиям жизни, в частности экологическим, с которыми им приходится сталкиваться. Несовершенство адаптации позволяет понять, почему исчезают некоторые виды. В неблагоприятных условиях выживают только те, чьи генетические возможности позволили к ним приспособиться. Это полностью согласуется с теорией естественного отбора, предложенной Дарвином сто с лишним лет назад.

Таким образом, эволюция видов зависит одновременно от окружающей среды и от способности их геномов или генотипов реализовать функции, которыми они наделены. Совокупность проявления этих функций называют фенотипом.

Как полагают, если мутация изменяет ген настолько, что повышает уровень ошибок в чтении кода, ген ста-

новится супрессором. Но такие ошибки не всегда являются пагубными для выживания клеток. В ряде случаев они могут способствовать выживанию бактерий, а следовательно, представлять преимущество с точки зрения естественного отбора.

Факторы мутаций, составляющие неотъемлемую часть условий окружающей биосферу среды, многочисленны: это естественное и вызванное деятельностью человека ионизирующее и ультрафиолетовое излучения, химические вещества, естественные и синтезированные для торможения либо создания лучших условий жизни микробов, растений, животных и самого человека, а также вирусов, к рассмотрению которых мы и переходим.

ЗАВИСИМОСТЬ

Существует форма жизни, описанная Лёффлером и Фрошем в 1898 г. как промежуточная между бактериальной клеткой и описанными выше молекулами нуклеиновых кислот. Это вирусы, которые Шарль Николь называл «меньше микробов», они видимы только в электронном микроскопе при увеличении в несколько десятков тысяч раз (их размеры составляют 35—250 мкм).

В первом приближении представляется, что в истории живого мира вирусы появились между молекулами первичного бульона и первыми клетками. В самом деле, они обладают собственным материалом удвоения — нуклеиновой кислотой. Последняя окружена одной или несколькими оболочками белков, и совокупность этих молекул представляется в электронном микроскопе в виде частичек. Однако вирусы могут воспроизводиться только в живых структурах, более совершенных, чем они сами: в бактериях (в этом случае они называются бактериофагами) или в растительных и животных клетках, так как им недостает ряда необходимых структур для полного образования; они берут эти структуры у клеток, в которых паразитируют. Высказывают вполне разумное предположение, что вирусы появились на Земле только после клеток или одновременно с ними; не лишена также основания мысль о том, что они являются осколками клеток.

Один вирус обладает только одним типом нуклеиновой кислоты. Поэтому существует два больших класса вирусов: вирусы ДНК и вирусы РНК.

В нуклеиновой кислоте вирусов содержится информация, необходимая одновременно для собственного удвоения и для биосинтеза клеткой белков вирусной частицы и ее оболочек. Это можно показать, выделив и очистив нуклеиновую кислоту вируса и добавив ее в культуру клеток. Такая «обнаженная» нуклеиновая кислота очень часто инфекционна. Она репродуцируется и образует полные вирусные частицы, идентичные тем, из которых была выделена.

Таким образом, нуклеиновая кислота ДНК-вируса располагает не только информацией для своего удвоения, но и информацией, которая позволяет ей продуцировать информационную РНК. Этот феномен иногда катализируется собственной РНК-полимеразой вируса, а в большинстве случаев ферментом, заимствованным у клетки, в которой он паразитирует.

РНК-вирусы воспроизводятся по-другому. Некоторые, например вирус полиомиелита, воспроизводятся очень просто. Частица вируса проникает в клетку, производит в ней фермент, который управляет воспроизведением ее генома, в данном случае РНК (эта РНК одновременно является и информационной), а информация, которую она несет, может непосредственно переводиться в специфические белки органоидами клетки, в которой вирус поселился.

В случае реовирусов геном не может выполнять функцию информационной РНК, так как он состоит из двух цепей («двухцепочечный») в отличие от «одноцепочечного» генома других РНК-вирусов, которые только что упоминались. Подобно ДНК-вирусу, он индуцирует образование одноцепочечной информационной РНК.

Другие РНК-вирусы (я возвращусь к ним в гл. 4) приводят к развитию еще более сложных биологических ситуаций, открытых недавно Темином, Балтимором и Хиллом. Обнаруженная ими РНК, введенная в клетку, образует в ней однонитчатую цепь ДНК, комплементарную цепи РНК. Этот этап, обратный направлению действия ДНК-вируса, называется обратной транскрипцией и происходит благодаря ферменту, названному ретро-транскриптазой, или обратной транскриптазой, или РНК-зависимой ДНК-полимеразой, которая передает информацию от РНК к ДНК. ДНК, комплементарная вирусной РНК, может далее служить матрицей для образования двухнитчатой ДНК, и даже создать дополнительную

вирусную ДНК, которая может внедриться в ДНК, т. е. в геном клетки, в которой паразитирует вирус. Эта вирусная ДНК, выделенная и очищенная, может заставить клетку порождать новые вирусные частицы РНК, как это показали в Вильжюифе Хилл, Хиллова и Данчев.

ВЗАИМОЗАВИСИМОСТЬ

Сколько бы захватывающими ни были относительно простые научные данные, полученные при изучении бактерий, этих независимых клеток, необходимо все же перейти к рассмотрению клеток, которые Гук в 1665 г. увидел с помощью лупы и назвал «ячейками» нашей ткани. Клетки в тканях живут в сообществе и подчиняются законам взаимозависимости. Их структура значительно сложнее структуры клеток прокариотов, а функции более совершенны.

Они относятся к эукариотам, поскольку их ядро, описанное Фонтана в 1781 г., отделено мембраной от других элементов клетки, собранных в той ее части, которая называется «цитоплазмой» (она была описана Дюжарденом в 1835 г.). В действительности же ядро, видимое в микроскоп, ограничено своей мембраной только в том случае, если клетка не находится в стадии деления. В момент своего деления, митоза (термин, предложенный Вальтером Флеммингом в 1882 г.), мембрана становится невидимой, а среди структур клетки появляются хромосомы. Хромосомы, впервые обнаруженные Вальдейером в 1888 г., несут в себе основное содержимое и функции ядра, гены и их информацию. Каждая хромосома образована двумя хроматидами, которые скрещиваются в одной точке, центромере, образуя короткие и длинные концы. Число и форма хромосом варьируют в зависимости от вида, а хромосомная формула специфична для вида. Появляются хромосомы парами. У человека 46 хромосом, из которых 44, т. е. 22 пары, называемые аутосомами, являются общими для обоих полов, а две, так называемые х- и у-хромосомы, связаны с полом: женские клетки содержат две х-хромосомы, мужские клетки — х- и одну у-хромосому.

Молекулярная структура хромосом далеко не выяснена. По мнению некоторых ученых, каждая представлена одной молекулой ДНК, окруженной белковой оболочкой, образуя, таким образом, очень длинную, несколько

изогнутую цепочку. Вместе с тем значительный прогресс достигнут в выяснении хромосомной карты человека. Этому способствовали, в частности, два методических приема. Метод клеточной гибридизации, предложенный Галлионом в 1907 г. и недавно проанализированный Барски, позволяет объединить клетку мыши и клетку человека в единую клетку, которая содержит информацию обеих, но потомки которой в процессе деления постепенно теряют все хромосомы, за исключением одной. Вторым методом носит название бэндинга (полосатости) хромосом и позволяет выявить в них светлые и темные полосы. Полосы служат ориентирами «локусов» хромосом: с определенным локусом связаны определенные свойства клетки, выявляемые биохимическим анализом.

Хромосомы появляются только тогда, когда клетка удваивает свою ДНК, соответственно удваивается и заключенная в ней генетическая информация. Удвоение готовится в периоде G_1 клеточного деления, а происходит в периоде S , когда осуществляется синтез ДНК путем копирования ДНК материнской клетки. Эта фаза отделена от начала митоза периодом G_2 .

В течение премитотического периода хромосомы не видны. В это время материнская клетка создает необходимый материал для образования ДНК и органелл, такой, как веретено, который непосредственно обеспечивает механизм митоза. Именно в начале митоза путем уплотнения внезапно появляются хромосомы. Они делятся на две хроматиды, каждая из которых получает половину старой ДНК и половину новой. В полюсах материнской клетки появляются две центриоли, в то время как хромосомы располагаются в ее середине, фиксированные на сети волокон центромерами, которые связывают их с центриолями. Две хроматиды одной хромосомы расходятся вследствие сокращения волокон, которые тянут хроматиды каждой хромосомы к одному из полюсов клетки. Материнская клетка содержит хромосомы двух клеток; каждая хромосома окружается мембраной, и происходит сращение мембран всех хромосом, собранных у одного полюса, т. е. образуются мембраны двух ядер. Деление цитоплазмы происходит вскоре после деления ядер. Так, из одной клетки рождаются две.

Удвоение ДНК клеток эукариотов не во всем похоже на удвоение ДНК бактерий, но близко ему.

Сначала гены организуются в несколько хромосом,

которые насчитывают их тысячами. Длина ДНК одной клетки человека порядка 1 м; она содержит 30 млрд. нуклеотидов (букв), т. е. 3 млрд. слов. Длина ДНК всего человеческого организма превосходит несколько тысяч километров. Наш организм образует 40 тысяч «букв» в 1 с. Он располагает 50 000 типов белков, что в 10 или 20 раз меньше теоретической информационной емкости ДНК. Эти данные привели к понятию «многословие», согласно которому гены повторяются, в противоположность тому, что наблюдается у бактерий.

Специалисты в области молекулярной биологии, изучавшие клетки эукариотов, не смогли привести никаких аргументов, подтверждающих существование оперонов и генов-регуляторов. Они предположили, что регуляция осуществляется на другом уровне: ДНК может располагать двумя такими участками, одни управляют образованием информационной РНК, другие, более многочисленные, заняты только регуляторной деятельностью. Многие гены не «переписываются» частью клеток из-за угнетения этого процесса отдельными белками ядра. Имеются указания, что в клетках мРНК синтезируется в виде гигантской молекулы, подвергающейся распаду на фрагменты; некоторые из них поступают в цитоплазму. Эти фрагменты объединяются с белками, образуя частицы-информасомы. Частичный распад гигантской РНК, образование таких частичек и другие действия плазматических белков приводят к выпадению значительной части информационной РНК, которая не может участвовать в трансляции. Таким образом, по крайней мере в некоторых клетках лишь относительно ограниченное число генетических единиц, называемых цистронами, от деятельности которых зависит одна-единственная биологическая активность, переводится в белки.

Говоря об этих понятиях, мы вплотную подошли к дифференцировке клеток многоклеточных организмов. Этот процесс, описанный Распаем в 1837 г., обеспечивает специализацию клеток, определяющую их функцию в целостном организме. Эта дифференцировка находит выражение в структуре цитоплазмы. К описанию структуры и функции цитоплазмы я и перехожу.

Цитоплазма содержит органеллы, имеющие различное функциональное назначение. Мембрана, открытая Ранвье в 1875 г., представляет собой своеобразную биологическую мозаику из молекул белков, жиров и уг-

леводов. Она осуществляет контакт с другими клетками и тканевыми жидкостями, через нее происходит поступление питательных веществ, необходимых для воспроизведения собственных клеточных структур, через нее удаляются продукты жизнедеятельности клетки. Лизосомы — органеллы, содержащие ферменты, необходимые для разрушения поступающих в клетку веществ до готовых к усвоению молекул или к удалению их из клетки, если вещества для нее непригодны. Митохондрии, открытые Бенда в 1882 г., обеспечивают внутриклеточное дыхание, окисляя поступающие в клетку вещества. В ходе процесса окисления высвобождается энергия в виде энергетически богатых химических связей, используемых клеткой для передвижений и воспроизведения структурно или функционально важных молекул (заметим, что митохондрии содержат ДНК, функция которой не выяснена ¹). Рибосомы — микроскопические фабрики белка, специфичность синтеза которых определяется информационной РНК, поступающей из ядра. Здесь уместно отметить, что еще в 1838 г. Фонтана открыл внутри ядра клетки ядрышко, состоящее в основном из РНК.

Эта картина является общей для всех клеток эукариотов, которые происходят из единственной материнской яйцеклетки, оплодотворенной сперматозоидом. В то же время в процессе дифференцировки клетки приобретают значительные различия в зависимости от особенностей той ткани, в состав которой они входят.

Процесс дифференцировки в колонии клеток, появившейся в результате деления единственной оплодотворенной яйцеклетки, начинается очень рано. У эмбриона человека уже на 14-й день после оплодотворения различают кровеносные сосуды и мозг. Потом появляются клетки крови, мышцы, кости... Различия между клетками усиливаются в течение всего внутриутробного развития и принимают еще более выраженный характер от рождения до смерти. Они касаются микроскопических характеристик клеток, их химических компонентов и, конечно, функций.

Однако гены клеток в процессе дифференцировки остаются теми же. При этом проявление необходимых способов осуществления одной или нескольких функций

¹ Доказано, что митохондриальная ДНК программирует синтез белков митохондриальной мембраны и части функциональных белков матрикса.— *Прим. ред.*

клетками ткани происходит одновременно с тем, что способности выполнения других функций не реализуются.

Таким образом, можно предположить, что у дифференцированной клетки угнетена способность выполнять функции, не характерные для ткани, которой она принадлежит, но присущие ее предшественникам на предыдущей стадии развития. В то же время она способна осуществлять функции, присущие ткани, которой принадлежит.

Отличия между клетками различных тканей касаются не только их структуры и функции, но и репродуктивной активности. Вот почему нервные клетки прекращают размножаться очень рано (у двухлетнего ребенка они уже не воспроизводятся), тогда как клетки костного мозга продуцируют клетки крови вплоть до смерти индивида. В одной и той же ткани наиболее дифференцированные клетки перестают размножаться, в то время как некоторые стволовые клетки размножаются не только для того, чтобы восполнить дифференцированное потомство, но и поддерживать постоянным «пул» генерирующих клеток, основой которого они являются.

Постоянство организма, называемое гомеостазом, обеспечивается тонким балансом между процессами, управляющими размножением клеток (он начинается с репликации ДНК), и их дифференцировкой. Гомеостаз у многоклеточных организмов поддерживается рядом процессов: стволовые клетки костного мозга воспроизводят дифференцированные клетки только в таком количестве, которое необходимо для поддержания постоянным общего числа таких клеток в организме и их концентрации в крови. В свою очередь дифференцированные клетки способствуют производству химических веществ — продуктов, дающих энергию или регулирующих процессы: этим объясняется постоянный уровень сахара в крови, а также постоянное содержание гормонов, регулирующих уровень сахара.

Регуляция размножения клеток и образования структурных, энергетических или регулирующих веществ невозможна без определенных взаимоотношений между клетками одной ткани и клетками разных тканей или органов.

Одни из них отражают условия контактов между клетками. Их мембраны состоят из молекул (в основном белковых или белковоуглеводных) выраженной структур-

ной и функциональной специфичности, что позволяет клетке обнаружить вокруг себя другие клетки и распознать их природу. Это распознавание служит своего рода сигналом в процессе деления клетки. Клетка, помещенная на дно сосуда в соответствующую питательную среду, делится на две, эти две делятся на четыре, которые порождают восемь клеток и т. д. Но как только дно сосуда полностью покрывается клетками, размножение заканчивается. Это явление называется «контактным торможением».

Феномен распознавания, осуществляемый мембранами клетки, объясняет не только «почтение», которое одни клетки могут питать к другим, но и их частую взаимную агрессивность. Так, лимфоциты различают чуждые организму клетки, микробы или клетки пересаженной от чужого донора ткани и убивают их. Это происходит потому, что на мембранах лимфоцитов имеются участки, обладающие способностью распознавать индивидуальные и видовые особенности клеток, — их антигены.

Но одни контактные взаимоотношения клеток не объясняют общую регуляцию и координацию в целостном организме. Не могут они объяснить и очевидное влияние некоторых тканей или органов на клетки анатомически удаленных тканей или органов. Один из основных механизмов сводится к образованию и выделению регулирующих и координирующих веществ. Многие из них обнаружены и выделены. Некоторые вещества выделяются из органов, в том числе таких, в отношении которых никак нельзя было предположить наличия регулирующей роли одной из их составных частей. Так, из слюнных желез был выделен фактор дифференцировки нервов, а из почки — фактор дифференцировки эритроцитов. Другие вещества, напротив, выделены из органов, о которых знали, что они влияют на дифференцировку тех или иных клеток. Эти вещества в опытах *in vitro* оказывают то же действие, что и в организме. Именно так обстояло дело с тимозином — гормоном, недавно выделенным из тимуса; под влиянием тимозина дифференцируются недифференцированные лимфоциты в тимусзависимые лимфоциты, играющие важную роль в иммунитете. Многие из веществ, регулирующих дифференцировку, к тому же являются классическими гормонами, секретируемыми эндокринными железами и проявляющими свое действие на клетках-мишенях, удаленных от места синтеза.

Наконец, существуют два других физиологических механизма регуляции функций: центральная и вегетативная нервная системы, в которых передача информации происходит посредством электрических импульсов.

Эндокринная система осуществляет регуляцию с помощью гормонов, распространяющихся в организме с током крови. Нервная регуляция осуществляется по нервным путям с помощью электрических импульсов и этим существенно отличается от эндокринной регулирующей системы. Однако в конечном счете различия не существенны, ибо нервные окончания вегетативной нервной системы выделяют ацетилхолин и норадреналин, по механизму своего действия ничем не отличающиеся от гормонов.

Складывается мнение, что многие регулирующие импульсы передаются химическими веществами, имеющими на мембранах специфические рецепторы, которые стимулируют образование универсального биологически активного вещества цАМФ (циклический аденозинмонофосфат). В свою очередь цАМФ возбуждает внутри клетки серию биохимических процессов и ответов, специфичных для каждой группы клеток. В результате этих процессов подготавливается субстрат физиологического ответа клеток на поступающий импульс.

Нервная и эндокринная системы осуществляют регуляцию в определенной последовательности, создавая как бы иерархию в организме. Так, например, многие эндокринные железы зависят от одной из них — гипофиза, который, продуцируя стимулирующие специфические гормоны для каждой из желез, регулирует число клеток в них, а значит, и их деление и функции. При этом сам гипофиз получает импульсы из гипоталамуса — расположенного рядом отдела головного мозга. Существует как бы обратная связь: выделение стимулирующих гормонов гипофизом тормозится при повышении в крови концентрации того гормона, который образуется под их влиянием.

Постоянство структуры и функций (гомеостаз) тканей и органов обеспечивается не только взаимной регуляцией в целостном организме, где ведущая роль принадлежит гормонам. Гомеостаз поддерживается также за счет внутритканевой регуляции. Этот вид регуляции осуществляется веществами-посредниками; наибольший интерес из них представляют халоны. Эти вещества, как

и гормоны, не имеют видовой специфичности, но строго специфичны для той ткани, гомеостаз которой они поддерживают. Получить их можно только из этих тканей. По-видимому, халоны сдерживают размножение клеток в тех пределах, которые необходимы для данной ткани этого вида животного в норме. Иногда воспроизводство клеток поддерживается на более высоком уровне при определенных физиологических или патологических условиях. Как полагают, халоны продуцируются клетками одного поколения и сдерживают размножение стволовых клеток этого поколения, когда их (халонов) концентрация достигает определенного уровня.

Хотя теория халонов вполне удовлетворительна, тем не менее Ирэн Флорентен и Николь Кижер, изучающие эти вещества в нашем институте в лимфоцитах, считают, что халон не отдельное вещество, а совокупность пока мало изученных физиологических ингибиторов размножения нормальных клеток.

Изучение регуляторов гомеостаза оставляет открытым очень важный вопрос. Я имею в виду невыясненный внутриклеточный субстрат регуляции. Как осуществляется регуляция: через геном, который изучен на бактериях, или через другие органеллы клетки? Не исключено, что поступающие в клетку «команды» просто возбуждают одну или несколько ее функций, которые затем не передаются потомству, уже хотя бы потому, что высокодифференцированные клетки утрачивают способность к размножению.

С другой стороны, можно предположить, что геном является точкой приложения действия халонов, регулирующих клеточное размножение, или влияние гормонов, вызывающих в клетке изменения, которые она передает своему потомству, если гормон стимулирует размножение клетки.

В пользу существования двойного уровня действия гормонов говорит то обстоятельство, что в результате обмена веществ в предстательной железе мужские половые гормоны расщепляются на две группы: одна действует на секрецию, другая — на размножение клеток этого органа.

Однако мы не располагаем данными, позволяющими понять, может ли происходить хотя бы количественная регуляция синтеза белка независимо от генома. Необходимо иметь в виду, что действие генома зависит не толь-

ко от информации, которую он содержит в своей ДНК. Реализация этой информации осуществляется с непосредственным участием белков, отношения которых с ДНК еще мало изучены. Достоверно установлено, что гормональный контроль синтеза белков происходит с участием системы ДНК — белки, а точнее, в приемном устройстве рецепторов гормона, которые транспортируют его из цитоплазмы в ядро ¹.

По словам Леви-Страусса, самоограничение природы — это закон. Изучение поведения клеток в целостном организме показывает, что в данном случае закон проявляется в виде существенного ограничения потенциальных возможностей клетки, как мы это уже видели в отношении ДНК клеток эукариотов. Это ограничение — необходимое условие выживания популяции клеток. Не является ли это условием выживания других сообществ?

¹ Для объяснения гормонального контроля синтеза белка предложен ряд механизмов, одним из которых, возможно, является рассматриваемый автором вариант.— *Прим. ред.*

ОТ ВЗАИМОЗАВИСИМОСТИ К АВТОНОМИИ

Не превращения, а извращения.

*Евсевий Софроний Иероним*¹

Одно из условий выживания многоклеточных организмов заключается в производстве новых клеток, которые, подчиняясь определенному порядку, заменяют погибшие клетки. Однако любое производство, даже в совершенстве спланированное, не застраховано от аварий. Авария, которая произошла в делящейся клетке, может привести к производству этой клеткой потомства, более не подчиняющегося установленному порядку. Именно так обстоит дело с появлением злокачественных опухолей тканей, которые растут быстрее или медленнее в зависимости от ритма деления и продолжительности жизни составляющих их «диких» клеток.

БЕСПОРЯДОК

Благодаря изобретению микроскопа в начале XVII в., Иоганнес Мюллер смог дать первое приемлемое определение рака, назвав его «опухолью (по виду состоящей из клеток), разрушающей структуру ткани». Клетки принимают аномальную форму; некоторые из них в той или иной степени специфичны для определенного типа рака, но ни одна не характеризует рак в целом.

Клетки раковой ткани часто кажутся менее дифференцированными, чем клетки аналогичной нормальной ткани, в которой родились их предшественники. Это действительно раковая ткань, а не клетки, которые менее дифференцированы, чем клетки нормальной ткани (в таких случаях говорят, что ткань анаплазирована), однако этот признак не постоянен. Раковые клетки, происходя-

¹ Евсевий Софроний Иероним (331—420) — философ школы раннего христианства.— *Прим. ред.*

щие из популяции клеток опухоли, и в самом деле могут быть мало дифференцированными, ибо большинство дифференцированных клеток теряет способность к делению. Однако существуют два типа рака: рак, при котором опухолевые клетки порождают клетки, не способные к дифференцировке (при этом ткань будет казаться мало дифференцированной), и рак, клетки которого дифференцируются нормально, точнее, почти нормально. Скудость тканевой дифференцировки — частый, но не постоянный признак рака.

Иногда (но очень редко) клетки столь мало дифференцированы, что под микроскопом невозможно отличить рак типа карциномы от саркомы, хотя карцинома — это злокачественная опухоль, исходящая из клеток эпителия органов, а саркома — злокачественная опухоль клеток соединительной ткани.

Таким образом, тканевой «беспорядок», локализующийся не только в пораженном, но и в соседних органах и даже в тех, что находятся на расстоянии от первичного органа, — основной микроскопический признак злокачественной опухоли.

Ученые с надеждой следили за развитием относительно молодой науки — цитогенетики (во многом обязанной двум французам — Лежену и де Груши), которая изучает морфологию хромосом. Однако только при одном виде злокачественной опухоли наблюдается аномалия хромосом в опухолевых клетках — укорочение 22-й хромосомы. Эта аномалия неврожденная, но предшествует проявлению болезни, значит, может быть скорее ее причиной, чем следствием.

Следует, однако, противопоставить частоту явных повреждений хромосом при раке и отсутствие таких повреждений при доброкачественных опухолях (за исключением одной — менингиомы).

Между тем цитогенетики наблюдали множество неспецифических аномалий. И хотя они не связаны с числом и формой хромосом, тем не менее представляют интерес, так как выражают и объясняют так называемую клональную эволюцию рака. Клон — это потомство одной-единственной клетки: конкретная хромосомная аномалия имеет статистически достоверный шанс поразить одну-единственную клетку. Таким образом, допускают, что в процессе канцерогенеза к стимулирующим его факторам добавляется повреждение генетического кода одной

клетки, которое в ходе естественного отбора создает клетке и ее патологическому потомству какие-то преимущества. В результате из одной клетки развивается опухоль (клон). Клетки опухоли приобретают автономию, ускользая от регуляторных воздействий организма.

«НЕПОЧТИТЕЛЬНОСТЬ»

Раковые клетки могут быть определены достаточно точно только в культуре, так как «дикое» поведение, согласно терминологии Мак-Грэди, отличает их от «цивилизованного» поведения нормальных клеток. Размножение последних в культуре прекращается, как только вновь появляющихся клеток становится столько, что они образуют одноклеточный слой, покрывающий дно сосуда: эти клетки не наслаиваются друг на друга. Раковые же клетки не подчиняются этому правилу: они продолжают делиться даже тогда, когда их становится много и они начинают соприкасаться друг с другом; они не соблюдают «контактного торможения», иногда громоздятся одни на другие и образуют легко определяемые «очаги».

Это доказано в следующем опыте, позволившем обнаружить в мембранах опухолевых клеток особые рецепторы. Из зерен растения *Canavalia ensiformis* был выделен мукополисахарид конканавалин А. При добавлении его к культуре опухолевых клеток отмечается их быстрое склеивание друг с другом. При добавлении этого же вещества к нормальным клеткам склеивание наступает только тогда, когда повреждена клеточная мембрана. Если мембрану здоровых клеток повреждали с помощью протеолитических ферментов, они начинали делиться так же, как клетки злокачественной опухоли.

УТРАТА ИНДИВИДУАЛЬНОСТИ

Клетки любого индивида имеют так называемые трансплантационные антигены — признаки, по которым они при введении в другой организм распознаются как чужие. Позже (в гл. 7) я объясню, как это происходит. Распознавание чужих клеток осуществляют белые кровяные клетки — лимфоциты, имеющие на мембранах специфические участки распознавания. Как только лимфоциты определяют появление чужого трансплантационного

антигена, они начинают размножаться и разрушают носителя такого антигена. Разрушение производится либо непосредственно специальными лимфоцитами, либо антителами, которые вырабатывают лимфоциты в ответ на появление антигена. В эксперименте постановкой подобных иммунологических реакций удастся узнать, являются ли исследуемые клетки чуждыми данному организму.

Если клетки злокачественной опухоли мыши чистой линии пересадить здоровой мыши той же линии, то возникает описанная реакция. При пересадке здоровых клеток в тех же условиях реакция отторжения не наблюдается.

Следовательно, клетки злокачественной опухоли имеют признаки, напоминающие лимфоцитам трансплантационные антигены. Их называют «антигенами, ассоциированными с опухолями». Эти антигены многочисленны. Некоторые из них могли бы быть видоизмененными трансплантационными антигенами или даже антигенами, которые не проявляются в нормальных клетках и выражены только в клетках злокачественной опухоли.

Антигены, ассоциированные с опухолями, были выявлены не в мембранах, а в других клеточных структурах, в частности в цитоплазме и ядре. Некоторые из этих антигенов похожи на антигены, находящиеся в эмбриональных клетках; в клетках взрослых особей их нет. Это обстоятельство наводит на мысль, что в здоровых клетках образование эмбриональных антигенов подавлено, но может возобновиться в клетках злокачественной опухоли.

«ИЗМЕНЕНИЕ ЛИЧНОСТИ»

При изучении опухоли под микроскопом видно, что структура ее ткани кажется дифференцированной. Физиологическое исследование подтвердило эти наблюдения, показав, что дифференцированные раковые клетки могут выполнять свои функции так же, как и соответствующие им нормальные клетки. Именно так злокачественные лимфоциты дифференцируются в плазмочиты, которые не только производят антитела, но и выделяют их в жидкости организма. Клетки миеломы, злокачественной опухоли из плазмочитов, выделяют антитела в избытке, и их количество в организме может стать настолько высоким, что вызовет различные расстройства, например повышенную

вязкость крови. Эти антитела могут быть вредными и по другой причине: нормальные плазмоциты организма постоянно вырабатывают антитела против очень многих антигенов, в частности против основных микробов, с которыми постоянно контактирует данный организм. Все плазмоциты, входящие в состав злокачественной миеломы, вырабатывают только один тип антител. Оставшиеся нормальные плазмоциты больного миеломой образуют антител значительно меньше обычного, особенно против микробов. Тем самым снижается устойчивость больного к инфекционным заболеваниям.

Это замечание крайне важно. Оно показывает, что злокачественная опухоль не только подчиняется эволюции клонов, о чем говорилось выше, но может с момента своего зарождения состоять из потомства одной-единственной клетки.

Итак, есть опухоли, клетки которых, хоть и плохо, но продолжают выполнять свои функции. Наряду с этим есть опухоли, клетки которых полностью их утрачивают. Одна из причин, возможно, объясняется недостатком некоторых ферментов: их отсутствие или выпадение части из них отмечено в самых разных опухолях, что не позволяет связать это явление со спецификой отдельных опухолей.

Более необычно «изменение личности» некоторыми опухолевыми клетками. Известно, что встречаются опухолевые клетки рака легкого, молочной железы, кишечника, вырабатывающие гормон, который стимулирует надпочечники. У здоровых людей этот гормон вырабатывает гипофиз. Клетки опухоли молочной железы определенного типа или мозжечка могут в избытке вырабатывать гормон, ответственный за дифференцировку эритроцитов, и таким образом вызывать избыток этих клеток.

Эта патология в первом приближении напоминает феномен патологической дерепрессии гена. Как я уже говорил, клетки содержат в своем ядре гены, способные заставить их выполнять все функции, но гены эти подавлены, за исключением тех, что руководят функциями, свойственными дифференцированным клеткам данного типа. Значит, этот феномен можно объяснить делецией, аномальной репрессией или потерей генов.

Нет нужды анализировать многочисленные исследования, проводимые в поисках аномалии ДНК генома раковых клеток. Эта ДНК должна быть повреждена

по только что упомянутым причинам, по крайней мере в некоторых опухолях. Аналогичная картина должна наблюдаться в любой злокачественной опухоли, так как аномалия передается от материнских клеток к дочерним, а этот процесс может быть осуществлен только посредством ДНК.

Но, хотя в некоторых конкретных опухолях, например, таких, которые вызываются вирусами, и были выявлены аномалии, никакие химические или физико-химические повреждения ДНК, общие для всех злокачественных опухолей, не описаны.

Химики изучают не только ДНК, но и другие молекулы клеток, их превращения и взаимодействия. Среди наиболее явных различий между опухолевыми и нормальными клетками, которые удалось выявить, можно назвать: более высокое содержание РНК; иногда значительное утолщение слоя мукополисахаридов, покрывающих мембрану; возможное отсутствие некоторых ферментов, равно как и реакций, которые они катализируют; частые различия в ферментативном составе клеток; тенденцию к снижению потребления кислорода. Но ни одна из этих аномалий не является общей для всех злокачественных новообразований, а следовательно, специфичной для онкологии.

Функциональное исследование клеток злокачественной опухоли, проводимое с использованием иных, не биохимических методов, помогло раскрыть особенности, которые, будучи не более специфичными, чем только что рассмотренные, вместе с тем полезны для понимания проявления процесса в целом.

В ходе исследований с применением микроманипуляционных методов удалось показать, что сцепление клеток злокачественной опухоли обычно не столь явно выражено, как у клеток соответствующей нормальной ткани. Сцепление между опухолевыми клетками в культуре тканей соответственно ниже сцепления аналогичных нормальных клеток, а подвижность клеток повышена. Вот мы и вернулись к аномалиям мембран, отдельные проявления которых уже рассматривали. Пока не изучены скрытые механизмы этих особенностей, могущие объяснить повышенную способность опухолевых клеток проникать в другие ткани. Отрицательный заряд таких клеток связан с мукополисахаридами мембран. Я уже говорил, что слой их у опухолевых клеток толще, чем у нор-

мальных: как только эти мукополисахариды разрушаются ферментом холерного микроба — нейраминидазой, отрицательный заряд клеток опухоли перестает отличаться от заряда нормальных клеток.

В целом известно, что «мозг» клеток злокачественной опухоли (ДНК) и их «органов чувств» на уровне мембран существенно отличаются от нормальных; очевидно, и средства связи между ними также повреждены, но эти вопросы еще полностью не выяснены. Описанные нарушения не являются постоянными и специфичными для рака.

Впрочем, клинические и микроскопические исследования намного опередили поиски ученых, и врачи давно знают, что существует не один, а множество типов рака соответственно популяциям клеток, которые их породили, и степени дифференцировки. Эти параметры, наряду с анатомической локализацией, учитываются при определении путей распространения злокачественной опухоли.

Проникновение клеток опухоли в другие анатомические структуры — наиболее общий для всех типов рака признак, видимый в микроскоп в самом начале развития опухоли и очевидный при клиническом врачебном обследовании, когда опухоль достигает определенного размера. Это проникновение определено особенностями роста злокачественной опухоли и анатомическими путями возможного распространения клеток опухоли в зависимости от ее локализации.

Темпы роста опухолей различны. Есть быстро и медленно растущие злокачественные опухоли. Рост опухоли происходит экспоненциально, хотя его кривая может изменяться под влиянием условий среды, неблагоприятных для жизни раковых клеток. Это происходит при достижении определенной численности клеток, а также их убыли в результате гибели неразделившихся дифференцированных клеток.

Утрата клеток со временем возрастает, тогда как размножение замедляется по мере уплотнения клеточной популяции. Рост большинства типов рака может быть представлен кривой Гомперца, характеризующей рост многих биологических (например, рост эмбриона) или социологических (рост численности населения) объектов. Эта кривая имеет начальный экспоненциальный участок, сменяющийся участком умеренного роста, а затем может вообще выйти на асимптоту нулевого роста. Рост опухолей выражают временем удвоения. У одних опухолей

быстрое время удвоения, у других медленное. Время удвоения в фазе экспоненциального роста редко заметно, так как это самое начало развития опухоли. Все, что определяется и прослеживается врачами, относится ко второй фазе.

Общее замедление роста опухоли не препятствует автономности популяции ее клеток, и хотя по различным причинам, в частности из-за анатомического расположения или дифференцировки, некоторые клетки не способны делиться, а другие погибают, остается достаточно таких, которые способны размножаться, что происходит всегда независимо от контролирующих механизмов организма.

Увеличение объема опухоли даже во второй фазе, называемой насыщением кривой Гомперца, полное игнорирование регуляторных сигналов организма обуславливают прогрессию злокачественной опухоли. Этот процесс происходит в три этапа: проникновение в окружающие ткани, в ближайшие лимфатические узлы и перенос клеток в отдаленные ткани, где они образуют новые очаги — метастазы.

Известны четыре пути распространения злокачественных клеток в организме: 1) инфильтрирующий рост; 2) распространение по лимфатическим путям; 3) распространение по кровеносным сосудам (в легкие, печень, головной мозг, кости) и 4) диссеминация (например, в брюшной или плевральной полости).

Существуют типы рака, пути распространения которых имеют свои особенности. В частности при раке кожи клетки покидают первичный очаг только в исключительных случаях, а при лейкозах и саркоме костного мозга клетки сразу рассеиваются по всему организму. Одна из причин такого поведения, вероятно, заключается в том, что злокачественные клетки подобных опухолей в норме являются циркулирующими.

О ВОЗДУХЕ, ВОДЕ И ЗЕМЛЕ

Ничто не может быть вне подозрений.

Б. Мак-Магон

Экология, как наука о взаимоотношениях живых существ между собой и окружающей средой, появилась в 80-х гг. прошлого столетия. Основоположником ее был Геккель. Социальная же экология лишь совсем недавно (1973 г.) узаконена соответствующим комитетом ООН, который начал осуществлять координированные действия для развития этой важной дисциплины.

Разумеется, врачи не сидели сложа руки в ожидании наступления промышленной эпохи, чтобы задуматься о последствиях влияния факторов окружающей среды на здоровье человека. Их знаменитый предшественник Гиппократ примерно в 400 г. до н. э. развивал учение «о воздухе, воде и земле».

Хотя рак существовал всегда и продолжает существовать как неизбежное влияние природной среды, все же число случаев рака, связанных с социально-экологическими факторами, драматически возрастает с тех пор, как люди, очертя голову и не задумываясь о последствиях, рванулись в гонку бесконтрольного «развития». Химики заставили нас жить в окружении более чем 500 000 веществ, большинство которых безопасно, но по крайней мере добрая тысяча способна вызывать злокачественные опухоли.

В изучении веществ и факторов, повышающих риск заболевания раком, и процессов, которые к нему ведут, можно выделить три периода: период выявления отдельных случаев заболевания среди лиц, подвергшихся воздействию факторов окружающей среды; период воспроизведения болезни у лабораторных животных с использованием веществ, установленных в ходе наблюдений первого периода, и период активного поис-

ка в виде так называемых онкоэпидемиологических исследований, осуществляемых в огромной лаборатории — биосфере. Сегодня эти поиски привели нас к признанию того, что 80% случаев злокачественных новообразований связано с окружающей средой и поведением самого человека.

ПЕРВЫЕ «ПОДОПЫТНЫЕ КРОЛИКИ»

Первые сообщения о профессиональных злокачественных опухолях принадлежат Рамаzzини, который в своем трактате об искусственно вызванных болезнях («*Morbis artificium diatriba*», 1713 г.) обратил внимание на высокую частоту рака молочной железы у монахинь. Причину болезни он справедливо связывал с безбрачием, описав таким образом первые случаи злокачественных опухолей, вызванных социальным поведением.

В 1775 г. Персивелл Потт заинтересовался раком мошонки у трубочистов, подозревая, что он вызван сажей, а значит, и смолой. Так появилось первое описание злокачественных опухолей, вызванных химическими веществами.

Когда Хатчинсон в 1877 г. наблюдал первый случай рака у больного, длительное время лечившегося раствором Фовлера, он не только обнаружил первую злокачественную опухоль, вызванную мышьяком, но и указал на канцерогенный риск при приеме лекарств.

В 1902 г., семь лет спустя после открытия Рентгеном X-лучей, оператор завода, где производились лучевые трубки, используя свою руку для их испытания, обнаружил опухоль на коже руки, подвергавшейся постоянному просвечиванию. Его врач Фрибен связал появление рака с облучением.

В 1905 г. Гобель выявил связь между высокой частотой рака мочевого пузыря и паразитарным заболеванием шистосоматозом (бильгарциозом), который в Египте поражает преимущественно этот орган, и обратил внимание на роль хронического «раздражения».

Очень давно подозревали, что лейкоз кур — вирусное заболевание из-за его заразности и безуспешных поисков возбудителя. В 1908 г. Эллерманну удалось это доказать: он передавал лейкоз с экстрактом ткани, пропущенным через ультрафильтры, которые задержи-

вают все живые элементы (клетки, бактерии), но пропускают вирусы. Однако пришлось ждать почти полвека, прежде чем в 1964 г. вирусу было предъявлено обвинение в возникновении рака у человека — лимфомы Беркитта. Это заболевание названо по имени английского хирурга, изучавшего его эндемию в Центральной Африке. Но хотя Эпштейну и Барр удалось выделить вирус у больных лимфомой Беркитта, все же значение вирусов в канцерогенезе пока еще не получило веского научного обоснования.

Исследование этой опухоли, появляющейся только в определенных климатических условиях, точнее, в районах распространения малярии, и изучение самого вируса (вызывающего к тому же на Западе доброкачественное заболевание — инфекционный мононуклеоз) приводят к следующему выводу: канцерогенные вещества и факторы столь многочисленны и повсеместно распространены, что человеку негде от них укрыться. Эти исследования наводят также на мысль, что процесс злокачественного перерождения чаще является следствием совокупного действия нескольких веществ и факторов, нежели проявлением одного из них. В гл. 4 и 5, где говорится об эндогенных факторах, станет более понятной важная роль их взаимодействия между собой и с экзогенными факторами.

БИОСФЕРА И ЛАБОРАТОРИИ

Наблюдения, упомянутые выше, были следствием бесчисленных поисков, проведенных экспериментальной онкологией и онкоэпидемиологией. В многочисленных лабораториях исследователи проверяют на животных или в культуре ткани вещества и факторы, подозреваемые в том, что они вызывают рак или способствуют его появлению. Эпидемиологи регистрируют частоту различных опухолей в огромной лаборатории — биосфере, где живут «подопытные кролики», в которых себя превратили люди. Разумеется, обе дисциплины тесно связаны друг с другом, поэтому экспериментальный результат может лечь в основу анкеты эпидемиолога, а вывод последнего — в основу эксперимента.

Эти два вида работ дают множество интересных результатов, вместе с тем они оставляют без ответа массу вопросов.

Сам по себе термин «канцероген» по-разному понимается представителями разных специальностей. Иногда эпидемиологи на основании своих наблюдений говорят о вероятной канцерогенности того или иного вещества. В таких случаях им принадлежит инициатива. В других же случаях они завершают исследования, если выясняется, что высказанное кем-либо подозрение о канцерогенности веществ или их воздействий подтверждено онкоэпидемиологическими методами. Но такое заключение они обязаны давать только после соответствующих исследований. Несмотря на полное доверие, которым пользуются большинство эпидемиологов, нельзя не признать за административными властями и общественностью права на внимательное ознакомление с используемыми методами.

Описание заболеваемости среди отдельных групп населения, либо изменения уровня заболеваемости злокачественными опухолями, либо выявление различий в заболеваемости отдельных групп населения может вызвать настороженность у исследователя, но не дает оснований для далеко идущих выводов. Сведения об анамнезе онкологических больных, их профессии, контактах с тем или иным веществом и их поведении имеют ценность, если их результаты сопоставимы с результатами контрольной группы (здоровых) лиц. Эти данные считаются достоверными только после проведения нескольких разнообразных анкетных исследований, которые позволяют исключить случайные ошибки и дают аналогичные результаты. Полностью удовлетворяют требованиям науки только проспективные исследования. Население, подготовленное к эксперименту, делят на группы, в которых лица распределяются по жребию. Различные группы подвергаются различной степени и продолжительности воздействиям веществ или факторов, имеющих самую разную вероятную канцерогенность. Но, хотя этот метод и соответствует научным требованиям, он не отвечает этическим нормам. Следовательно, немало эпидемиологических данных удастся получить только в результате ретроспективных исследований.

В совершенно ином положении находятся специалисты по выращиванию клеток в культуре. Их техника отвечает самым строгим научным требованиям. Но живой организм существенно отличается от культуры

ткани. Он, в частности, модифицирует молекулы, достигающие клетки-мишени, вплоть до утраты ими первоначальной формы. Некоторые канцерогены разрушаются организмом, и их молекулы становятся неканцерогенными, тогда как другие, неканцерогенные, становятся канцерогенными. Кроме того, потеря клетками контактного торможения и образование очагов под влиянием канцерогена в культуре ткани не являются прямым доказательством того, что то же происходит в организме человека. К тому же, некоторые осторожные исследователи говорят о клеточной «трансформации», а не о процессе злокачественного перерождения.

Промежуточное положение между эпидемиологами и специалистами по выращиванию клеток в культуре ткани занимают специалисты в области экспериментальной онкологии. Они вводят лабораторным животным вещества, исследуемые на предмет их возможной канцерогенности, или помещают подопытных животных в условия, благоприятные для появления злокачественных опухолей. Они вызывают опухоли у мышей, крыс, хомяков, обезьян и т. д. с помощью сотен веществ или их комбинаций.

Такая постановка экспериментов имеет важное значение. Она дала возможность определить канцерогенность ряда веществ. Кроме того, удалось установить феномен коканцерогенного действия, когда вещества или воздействия, сами по себе не способные вызвать злокачественные опухоли, стимулируют проявление канцерогенных свойств других веществ.

В ходе экспериментов выяснилось, что два вещества или фактора могут взаимно усилить эффект (т. е. увеличить риск, вызываемый каждым из них) или, наоборот, затормозить его.

Конечно, трудно сделать вывод, что вещество, вызывающее рак у животных, или фактор, способствующий его развитию, будет опасным для человека. Но необходимо подчеркнуть, что подавляющее большинство веществ и факторов, канцерогенность которых для человека не вызывает сомнения, оказалось способным вызвать появление злокачественных опухолей у животных.

Разумеется, есть вещества более канцерогенные для человека, чем для животных (например, мышьяк). Есть и такие, которые вызывают различные виды рака

у человека и животных (так, ароматический диамин, бензидин, у крыс вызывает опухоль печени, а у человека — мочевого пузыря). Есть рак, в частности рак легкого, часто встречающийся у людей, но достаточно трудно воспроизводимый у животных. Это говорит о необходимости сопоставления результатов экспериментальных и эпидемиологических методов исследования, прежде чем делать окончательные выводы о канцерогенности тех или иных веществ и факторов. Любой вывод не должен препятствовать обществу принять необходимые меры защиты населения в отношении веществ и факторов, находящихся только на подозрении.

Об этих мерах и связанных с ними проблемах я расскажу в гл. 9, посвященной профилактике, где канцерогены будут рассматриваться в связи с факторами окружающей среды. Здесь же я лишь в первом приближении ограничусь простым рассмотрением агентов и факторов злокачественного перерождения в зависимости от их природы. Они могут быть физическими, химическими и смешанными.

ФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

К физическим канцерогенным факторам относятся: корпускулярные (α - и β -) излучения, ионизирующие излучения (рентгеновские и γ -лучи), неионизирующие ультрафиолетовые лучи и, наконец, химически инертные вещества (или считающиеся таковыми).

Ионизирующее излучение — один из самых известных экзогенных факторов канцерогенеза. Оно вызывает появление опухоли, причину которой легко связать с его воздействием, например когда опухоль появляется в облученной анатомической зоне. Частота таких злокачественных опухолей возрастает по мере повышения дозы облучения и не уменьшается при защите других участков тела. Наиболее яркий пример — опухоли кожи, встречающиеся у рентгенологов.

Умеренное, но продолжительное суммарное облучение, которому подвергался человек, может быть причиной различных видов лейкозов. Известна относительно высокая частота их среди рентгенологов, а также жителей Нагасаки и Хиросимы, переживших атомную бомбардировку, у больных, лечившихся облучением позвоночника по поводу ревматизма, у детей, облучен-

ных в утробе матери при рентгенографии таза. При исследовании случаев злокачественных заболеваний, вызванных пренатальным облучением, выявилась линейная зависимость между дозой и частотой возникновения опухолей. Остается спорным вопрос о существовании пороговой дозы облучения, ниже которой не проявляется канцерогенное действие.

Ультрафиолетовые лучи имеют свои особенности. Они не обладают ионизирующими свойствами и проникают в ткани организма не глубже чем на 2 мм (их проникающая способность ниже проникающей способности ионизирующего излучения, поскольку длина их волны значительно больше). Не удивительно, что чаще всего они вызывают рак кожи. Соответствующий комитет Национальной академии наук США недавно установил роль воздействия ультрафиолетового солнечного излучения в 80% случаев карцином и 40% случаев меланом кожи.

В эксперименте удавалось вызывать опухоли в месте имплантации различных веществ. Так, Селье помещал под кожу крыс крошечные стеклянные предметы различной формы и регистрировал в течение года появление злокачественных опухолей; частота их возникновения варьировала от 5 до 75% в зависимости от формы предметов. Это наблюдение соответствует клиническим данным о возникновении опухолей в зонах, подвергающихся постоянной травматизации, на ожоговых рубцах, рубцующихся хронических язвах. Во всех этих случаях происходит хроническое раздражение, которое Вирхов считал общим свойством всех видов канцерогенеза.

ХИМИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА

Свыше 1000 химических веществ, которые человек поглощает с едой, питьем, вдыхает и в которых он купается, могут быть потенциальными канцерогенами. Они принадлежат ко всем химическим классам. Не пытаясь ни рассмотреть их все, ни даже перечислить, ограничусь несколькими примерами.

Первыми были изучены полициклические углеводороды, после того как в 1775 г. выяснилась роль сажи (а значит, и каменноугольной смолы, которую она содержит) в возникновении рака мошонки у трубочистов.

140 лет спустя японские ученые Ямагива и Ишикава вызвали у кроликов рак кожи при смазывании ее каменно-угольной смолой. У животных, как и у человека, опухоли появляются только через месяцы и годы после контакта с канцерогенным веществом (так называемый латентный период). Контакты следует повторить, прежде чем появится опухоль.

Требовалось установить, какой именно из множества химических веществ, входящих в состав каменно-угольной смолы, обладает канцерогенностью. Выяснилось, что смола, получаемая из угля, нагретого до 1200°C , не канцерогенна, а из угля, нагретого только до 800°C , — сильный канцероген. Перегонка смолы при различных температурах позволила выявить канцерогенность различных ее фракций. Так была выявлена причастность к канцерогенезу некоторых углеводородов и выделен из каменноугольной смолы один из них — 3,4-бензпирен. Другие углеводороды были синтезированы или выделены из смол, полученных с помощью синтеза. Составной частью канцерогенных углеводородов является антрацен, химическая формула которого имеет в своем составе три бензольных кольца. Дибензантрацен, как следует из его названия, — производный бензантрацена, один из сильнейших канцерогенных углеводородов. Существует целый ряд канцерогенных углеводородов, признанных сегодня опасными для человека, используемых в промышленности и быту, в онкологических лабораториях для воспроизводства разнообразных экспериментальных опухолей. Чаще всего в лаборатории используется метилхолантрен.

В эксперименте в качестве канцерогенов прибегают к некоторым производным хлора: четыреххлористому углероду, хлороформу, гептахлору, различным пестицидам (ДДТ и диальдрин). Известно, что хлорвинил — мономер, используемый для производства пластмасс, являющихся его полимером, — может вызвать рак печени у человека и крыс. Особенно опасны некоторые производные азота; лучше всего изучены амины. С конца прошлого века известно, что производные ароматического амина — анилина — вызывают рак мочевых путей, в частности мочевого пузыря; в этом отношении наибольшую опасность представляет нафтиламин. Другое производное анилина — фенацетин, обезболивающий искусственный препарат — изучается как вероят-

ный канцероген. Имеются отдельные наблюдения за онкологическими больными, которые широко пользовались фенацетином задолго до появления у них опухолей.

Совсем недавно установлено, что в желудке крысы происходит абсорбция нитритов и некоторых азотистых соединений (аминов и амидов), которые, вступая в химическую реакцию, образуют нитрозамины — сильные канцерогены. Установлена также канцерогенность синтетических органических соединений (используемых в качестве противоопухолевых препаратов) и половых гормонов. Среди канцерогенов оказался уретан, которым перестали пользоваться в лечебных целях, но все еще пользуются в лабораториях.

Известны канцерогенные свойства органических веществ растительного происхождения (дубильных веществ и некоторых алкалоидов), лекарств (как подозревает Армстронг, резерпин способствует заболеванию раком молочной железы у женщин), веществ, выделяемых грибами (афлатоксин — продукт плесени земляного ореха и др.), соединений, образуемых бактериями (этионина, выделяемого кишечной палочкой) и др. Даже среди минеральных веществ есть канцерогены: асбест (на первом месте), хром, никель, кадмий, свинец, олово, железо, мышьяк...

КОМБИНИРОВАННЫЕ КАНЦЕРОГЕНЫ

Канцерогены могут состоять из активного вещества с доказанной или предполагаемой канцерогенностью или нести в организм иные вещества, представляющие собой вероятные канцерогены. При этом образуются канцерогенные смеси и комбинации.

Роль табака в появлении некоторых опухолей человека полностью доказана многочисленными эпидемиологическими исследованиями, проведенными почти во всех странах (табл. 1). Чаще всего у курильщиков возникает рак легкого. Риск появления этого рака четко коррелируется с количеством выкуриваемых сигарет.

Известно множество типов рака, возникновение которых может быть связано с курением табака. Они встречаются с различной частотой. Имеется также значительная разница частоты развития рака легкого в зависимости от того, курили ли обследованные лица трубку, сигары или сигареты. Все эти обстоятельства

Соотношение между смертностью от рака различной локализации у курильщиков и некурящих

Табак повышает риск заболеваемости более 10 разновидностями рака ¹

	Возраст	
	45—64 лет	65—79 лет
Некурящие	1	1
Курильщики		
рак всех локализаций	2,14	1,76
» легкого	7,84	11,59
» полости рта и глотки	9,90	2,93
» гортани	6,09	8,99
» пищевода	4,17	1,74
» мочевого пузыря	2,00	2,96
» поджелудочной железы	2,69	2,17
» печени и желчных путей	2,84	1,34
» почки	1,42	1,57
» желудка	1,42	1,26
лейкозы	1,40	1,68

¹ Hammond E., Am. Cancer Soc. Survey, Nat. Cancer Inst. Monography, 19, 127 (1966).

ясно указывают на действие нескольких веществ, вводимых в организм с табачным дымом (деготь, углеводороды, никотин, твердые вещества), и некоторых факторов (в том числе проникновение в клетки канцерогенных химических веществ и вызванные ими хронические воспалительные процессы).

Следует подчеркнуть, что в некоторые сорта табака вводятся добавки, такие, как N-нитроздиэтиламин, сами по себе подозреваемые в сильном канцерогенном действии.

Рак у курильщиков сопоставим с раком гайморовой пазухи, столь частым у народностей банту; он связан с привычкой нюхать смесь, содержащую канцерогенные металлы (никель, хром и цинк).

В качестве примера комплексных канцерогенов могут рассматриваться алкогольные напитки, так как они не употребляются в виде чистого этилового спирта, а содержат в себе продукты перегонки и добавки, среди

которых имеются полициклические углеводороды, нитрозамины, афлатоксины и т. д. Кроме того, спирт — превосходный растворитель некоторых из этих веществ, а его роль в воспалении слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта очевидна.

Опухоли, вызываемые алкоголем, чуть меньше распространены, чем вызываемые табаком, но разновидностей их больше. Вероятность обнаружения рака у алкоголиков (по сравнению с непьющими) в пять с лишним раз больше для опухолей рта, в 10 раз больше для опухолей гортани и в 17 раз — пищевода. Роль алкоголизма в происхождении рака пищевода замечательно иллюстрирует Лассер; он показал почти полную идентичность географического распределения во Франции этого вида опухоли и цирроза печени. Повышение канцерогенного риска, вызываемого алкоголем, хорошо доказано для рака молочной и щитовидной желез, меланом кожи. Как подозревают, алкоголь влияет на частоту возникновения рака желудка, поджелудочной и предстательной желез. Доказано, что у любителей пива повышенный риск рака прямой кишки.

Только совсем недавно некоторые эпидемиологи на основе достоверных данных обвинили кофе в причастности к появлению рака ряда локализаций, в частности мочевого пузыря. Злоупотребление кофе, по Коулу, установлено, примерно у 29% мужчин и 49% женщин, заболевших раком именно этой локализации. В этом случае речь идет о сложном веществе, содержащем по меньшей мере один алкалоид — кофеин, известный биологам как мутаген, а также каменноугольную смолу и углеводороды, появляющиеся при поджаривании кофе.

На возникновение опухолей комплексное воздействие оказывают продукты питания, в которых трудно выделить относительное влияние различных качественных и количественных факторов.

Доказана связь высокой частоты рака, в частности опухолей, не связанных с пищеварительной системой, с ожирением. Установлена четкая корреляция между высококалорийной пищей и частотой рака молочной железы у женщин. Ярким проявлением данной закономерности может служить очень высокая частота рака этой локализации у американок и очень низкая — у японок по сравнению со средним мировым уровнем. Крысы, которым скармливали малокалорийный корм,

в три раза реже поражались раком, чем крысы, находившиеся на обильном рационе.

Излишек белков в корме повышает у крыс частоту опухолей, вызываемых химическими канцерогенами, а скудный рацион уменьшает у них частоту опухолей, вызываемых нитрозаминами. Влияние такого рациона может быть частично косвенным: содержащиеся в нем белки изменяют активность ферментов печени, способные превращать в канцерогены (как мы убедимся в этом в гл. 7) вещества, которые таковыми не являются, и наоборот.

Некоторые составные части белков (отдельные аминокислоты) выполняют особую роль: так, добавка триптофана в пищу повышает частоту рака печени, вызываемого нитрозамином.

Важное значение имеет содержание в пище жиров. Как уже отмечалось, доказана связь между обильным их потреблением и частотой рака молочной железы. Наблюдения показали, что жирная пища влияет не только на общую частоту опухолей у крыс, но и на их локализацию: повышает риск опухолей молочной железы и уменьшает риск опухолей глаз. Частичное объяснение этого заключается в том, что различные канцерогены растворяются в жирах.

ЖИВЫЕ КАНЦЕРОГЕНЫ

Живые организмы, а именно некоторые гельминты, бактерии и вирусы, могут играть ведущую роль в появлении рака.

Шистосомы — наиболее драматический пример гельминта, способствующего развитию злокачественных новообразований. Они вызывают различные повреждения внутренних органов в зависимости от вида паразита. В частности, в Египте наблюдается шистосомный цистит, который очень часто осложняется раком мочевого пузыря. И действительно, это наиболее частый вид злокачественной опухоли среди населения данной страны: от шистосоматоза и вызываемого им рака зависит пока еще не высокий (50 лет) прогноз жизни египтян. Говоря об этом, мы имеем в виду тот факт, что воспаление проявляет себя как предшественник рака. Воспаление мочевого пузыря не единственный случай хронического воспаления, способствующего раку.

В принципе важно выявить связь между количеством и соотношением различных бактерий в организме или в некоторых его анатомических отделах, с одной стороны, и частотой рака различных локализаций, с другой. Факты свидетельствуют в пользу возможного влияния состояния кишечной флоры на возникновение рака не только толстой кишки, но и молочной железы. Отмечена также связь между инфекцией мочевых путей и заболеваемостью раком желудка. В первом случае допускают, что кишечные бактерии вырабатывают канцерогены из пищевых веществ и составных частей желчи, во втором случае возможно участие микробов в превращении нитратов в нитрозамины.

Экологические наблюдения послужили основой для изучения радиационного и химического канцерогенеза задолго до рождения онкоэпидемиологии как медицинской дисциплины. Теперь, через 75 лет после того, как Боррелем была высказана вирусная теория канцерогенеза и прошло свыше 10 лет с момента активного ее развития, эпидемиологи все еще ищут доказательства участия вирусов в канцерогенезе.

Но уже сегодня можно утверждать, что некоторые вирусы, выделенные от животного или человека, являются сильными канцерогенами для животных, у которых они обнаружены; вирусы играют основную роль в спонтанном канцерогенезе этих и других видов животных. Разумно предположить, что вирусы играют не менее важную роль в канцерогенезе у человека. Пока же достаточно достоверные данные о вирусном канцерогенезе касаются только экспериментов. Опережение экспериментальными исследованиями клинических в этой области весьма значительно: открытие первого известного канцерогенного вируса, вируса лейкоза кур, произошло в начале текущего столетия.

Одни вирусы вызывают появление спонтанных опухолей, в большинстве случаев злокачественных, другие — доброкачественных опухолей (фибром и папиллом). Одни опухоли образуются у животных, не подвергнутых отбору по генетическим признакам, другие — главным образом у животных чистых линий (рак молочной железы и лейкозы у мышей). Действие вирусов было раскрыто воздействием ультрафильтрата опухолевой ткани на здоровых животных. Опухоли появляются только после более или менее продолжительного латен-

тного периода. В некоторых случаях канцерогенный эффект не зависит от возраста реципиента. В других же, в частности при спонтанном лейкозе мышей, развитие злокачественного заболевания происходит только при заражении тотчас после рождения особи. Это экспериментальное наблюдение позволило предположить, что существуют два типа передачи канцерогенных вирусов: горизонтальная, осуществляемая различными носителями и действующая независимо от возраста реципиента, и вертикальная, осуществляемая только у новорожденных или плода; ее носители сперма, яйцеклетка и молоко.

Другие вирусы как будто бы не ведут себя как естественные канцерогены. Они были выделены от животных различных видов, которые являются их естественными носителями, но в которых они не проявляют канцерогенного действия, во всяком случае, спонтанного. Канцерогенами они проявляют себя у других видов животных, особенно у хомяков, если их вводят этим подопытным животным в первый день жизни.

Вирус Эпштейна — Барр (ЭБВ) имеет отношение к человеку. В промышленно развитых странах он известен как возбудитель болезни с благоприятным прогнозом — инфекционного мононуклеоза. Вирус, распространенный повсеместно, передается горизонтально, и практически все взрослое население имеет антитела против этого вируса. Особый интерес к нему вызван установлением его тесной связи с двумя злокачественными заболеваниями человека: лимфомой Беркитта в Африке и раком носоглотки на Дальнем Востоке. В культуре клеток ЭБВ трансформирует лимфоциты человека; инфицированные клетки становятся способными бесконечно размножаться. Наконец, вирус вызывает у человекообразных обезьян злокачественную опухоль, лимфосаркому, очень сходную с лимфомой Беркитта.

Два других канцерогенных вируса выделены из опухолей обезьян. Один из них — вирус Каваками, другой получен из клеток опухоли человекообразных обезьян. Он вызывает в культуре эмбриональных клеток образование очагов трансформации, а введенный человекообразным обезьянам — развитие опухолей. В опытах с гибридизацией этих двух вирусов с ДНК нормальных клеток обезьян не наблюдали воссоединения генома вируса и клетки. Поэтому происхождение вирусов

осталось неясным и возникло предположение о возможном инфицировании обезьян из другого источника вирусов (другого вида животных).

Помимо канцерогенности, вирусы, обладающие этим свойством, были изучены и классифицированы по ряду других биологических и структурных особенностей. Среди них химическая структура генома вируса.

По указанному признаку канцерогенные вирусы относятся к двум большим группам: ДНК-содержащим вирусам и РНК-содержащим вирусам, которые в свою очередь подразделяются на несколько подгрупп. В электронном микроскопе эти канцерогенные вирусы выглядят как частицы различного типа в зависимости от того, каким является их геном — ДНК или РНК.

Остановимся на некоторых понятиях, относящихся к их различию, сходству и взаимоотношениям.

Отличительными признаками некоторых вирусов являются их поведение и морфология, причем некоторые из них связаны с химическим строением, в то время как у других такая зависимость не проявляется. ДНК-вирусы способны либо разрушить, либо изменить клетки, которые они инфицируют. Как правило, в измененных клетках деление вируса прекращается (т. е. эти клетки не производят инфекционных вирусов), а наличие вирусной информации выражается только появлением новых антигенов (кодируемых вирусным геномом). Различные канцерогенные ДНК-вирусы существенно отличаются друг от друга морфологическими признаками.

РНК-вирусы¹ ведут себя по-разному: они не разрушают клетку; некоторые из них трансформируют ее. Цикл размножения вируса может продолжаться непрерывно и независимо от клеточного деления и заканчиваться образованием новых вирусных частиц. Канцерогенность вируса РНК обычно довольно слабая. Она ярче проявляется при индукции сарком и слабее — при развитии лейкоза. В отличие от ДНК-вирусов РНК-вирусы довольно схожи между собой под электронным микроскопом, что не помешало Вилему Бернару различить три типа частиц А, В и С по их внешнему виду, определяемому с помощью электронного микроскопа.

¹ РНК-вирусы, вызывающие развитие опухолей у животных и, возможно, у человека, принято обозначать как онкорнавирусы.—
Прим. ред.

копа. Первоначально предполагали, что частицы представляют собой три последовательные стадии развития. На самом же деле, если частицы А (интрацитоплазматические) и В — суть последовательные формы развития вируса опухоли молочной железы мыши, то частицы С, вызывающие лейкемии и саркомы, не имеют никаких родственных связей с двумя предшествующими.

Среди ДНК- и РНК-вирусов есть и такие, которые не могут заканчивать цикл своего развития образованием полных вирусных частиц. Их называют дефектными. Некоторые РНК-вирусы, в частности вызывающие саркому, нуждаются во вспомогательном вирусе, называемом «хелпер», а именно вирусе лейкемии, который обеспечивает вирус саркомы рядом молекул для построения мембраны.

Эти данные изложены в многочисленных работах, посвященных канцерогенным вирусам. Только один вирус назван как предположительно вызывающий злокачественную опухоль у человека — вирус Эпштейна — Барр. Существуют, однако, и другие вирусы, считающиеся (или не считающиеся) типичными канцерогенами. Их возможная роль в канцерогенезе у человека заслуживает внимания. Я буду классифицировать их по геному ДНК или РНК, а также в зависимости от того, выделены они от человека или от животных.

Среди ДНК-вирусов, выделенных от человека, «кандидат номер один» в группу вирусов, имеющих этиологическое значение в канцерогенезе, вирус Эпштейна — Барр (ЭБВ), принадлежит к семейству вирусов герпеса. Подозрения появились тогда, когда ЭБВ был обнаружен в культуре клеток лимфомы Беркитта. В Африке у большинства больных с этим заболеванием искали и выявили высокий уровень антител в крови. Совсем недавно в ДНК опухолевых клеток была обнаружена ДНК вируса. Одновременно было показано, что клетки опухоли несли на себе антигены, характерные именно для этого вируса. Большинство работ выполнено Джорджем Клейном (Стокгольм).

На Дальнем Востоке, как показал де Тэ, больные раком носоглотки также имеют повышенный уровень антител против ЭБВ, а наличие антигенов, связанных с ним, было обнаружено на раковых клетках, которые в данном случае не являются лимфоцитами, ибо это опухоль раковая (т. е. эпителиальная).

Эти две опухоли не единственные заболевания, при которых постоянно выявляется ЭБВ. На Западе у подростков такой же вирус вызывает доброкачественное заболевание — инфекционный мононуклеоз. У больных мононуклеозом уровень антител, связанных с наличием вируса, резко повышается, а затем быстро снижается. В то же время у большинства людей на всех континентах имеется слабый титр таких антител: это говорит о том, что они были в контакте с ЭБВ.

Таким образом, если предположить, что ЭБВ является канцерогенным для человека, факт его повсеместного распространения свидетельствует о том, что для возникновения опухоли под влиянием этого вируса требуются дополнительные условия. В Африке географическое совпадение зон малярии и лимфомы Беркитта позволило предположить, что дополнительным фактором является малярия.

Но не только ЭБВ из семейства вирусов герпеса подозревается в качестве причины появления рака у человека. Вирус *herpes simplex* № 2, вызывающий острую кандиллому половых органов, обнаружен в культуре клеток рака шейки матки. Выявлен высокий уровень антител против этого вируса в крови пациенток, больных раком шейки матки даже в его начальной стадии. Отмечено также, что женщины, имеющие такие антитела, заболевают чаще, чем те, кто их не имеет. Этот вирус трансформирует нормальные клетки хомяков в культуре ткани и вызывает рак шейки матки у макаков резусов. Чтобы закончить обсуждение вирусов группы герпес, я выскажу следующую гипотезу, основанную на эпидемиологическом исследовании: заражение женщины ветряной оспой во время беременности могло бы повысить риск появления рака у ребенка.

Среди других ДНК-вирусов, выделенных от человека, заслуживают рассмотрения три группы: аденовирусы; вирусы, вызывающие бородавки, и вирус гепатита В, или «австралийский антиген». Известно, что аденовирусы человека вызывают рак у хомяков, но поиски самих вирусов или антител против них, проведенные у онкологических больных, не увенчались успехом. Есть вирусы, известные тем, что они вызывают появление бородавок, но нет данных, позволяющих с уверенностью говорить о том, что они вызывают рак у людей. Наконец, вирус гепатита В был заподозрен

в том, что он вызывает рак печени только у жителей Африки (где его антиген чаще выявляется у больных раком печени). Подозревают также, что вирус вызывает лейкоз (как полагают, лейкоз связан с устойчивостью вируса, передаваемого чаще всего при переливании крови). Здесь необходимо напомнить, что вирусный гепатит может осложняться болезнью костного мозга — аплазией, т. е. исчезновением клеток — продуцентов крови; эта болезнь сама по себе иногда осложняется лейкозом.

Среди ДНК-вирусов, выделенных от животных, необходимо рассмотреть три в связи с их возможной ролью в канцерогенезе человека: обезьяний папавирус SV-40, обезьяний поксвирус Яба и герпесный вирус птиц, возбудитель болезни Марека (болезни кур, сходной с лимфомой Беркитта у человека).

Первые опасения, что у человека могут появиться опухоли из-за инфицирования вирусом SV-40, появились тогда, когда ученые поняли, что первая партия вакцины против полиомиелита была заражена, потому что для ее производства использовалась культура клеток ткани обезьян. Вакцинированные дети обследовались в динамике с пристрастием, и, хотя у них находили антитела против вируса SV-40, злокачественных новообразований, в происхождении которых можно было бы обвинить этот вирус, к счастью, не возникло. Однако вопрос остается открытым, так как ретроспективные исследования выявили необычно высокое число опухолей мозга у детей, чьи матери были вакцинированы в период беременности. Исследования же австралийских ученых показали более высокую частоту опухолей у детей, вакцинированных против полиомиелита, чем у невакцинированных детей. Заметим, что SV-40 трансформирует клетки человека в культуре тканей.

Вирус Яба вызывает небольшие опухоли, так называемые гистиоцитомы, у обезьян. У человека они появляются и исчезают.

Что касается вируса болезни Марека, который мог бы заражать лиц, работающих с домашней птицей и продуктами питания из птиц, то связь его с опухолями человека не выявлена.

Некоторые РНК-вирусы, выделенные от человека, обратили на себя внимание эпидемиологов и биологов. Их интересует, например, вопрос: не повышает ли мик-

совирус, в частности гриппа, когда он инфицирует плод в утробе матери, риск, что дети заболеют лейкозом? Особенно настойчиво исследуются канцерогенные РНК-вирусы при опухолях человека, соответствующих трем типам злокачественных заболеваний, вызываемых вирусами у мышей и других животных: лейкозу, саркомам и раку молочной железы.

Недавно вызвали большой интерес два вида биохимических экспериментов, которые, однако, не разрешили проблему. В первой серии экспериментов была сделана попытка найти во взвеси клеток крупные частицы РНК, имеющие характерные физико-химические особенности и вступающие во взаимодействие с обратной транскриптазой (об этом ферменте мы говорили в гл. 1). Обратная транскриптаза осуществляет построение молекулы ДНК (на матрице РНК), которая в свою очередь может стимулировать формирование новых частиц РНК-вируса. Вторая серия опытов касалась использования метода гибридизации для обнаружения в ДНК клетки участков, одинаковых с участками ДНК-вирусов. Во время этих экспериментов происходило соединение двух молекулярных цепей, если их основания дополняют друг друга.

Благодаря экспериментам, польза которых была подтверждена моделями Гарела Гупперта и Фанни Лакур, различные коллективы ученых, в частности Спигелмена, Мака и Гало в США и Буарона и Тавитиана во Франции, доказали существование частиц 70S с обратной транскриптазой при различных лейкозах у человека. В то же время эти частицы, находимые в опухолевых клетках людей, имеют похожие участки чередования аминокислот с двумя канцерогенными вирусами обезьян (V. M. S. S. V. и G. A. L. V.) и с вирусами, вызывающими лейкоз у мышей.

Тот факт, что в молоке женщин, имеющих высокий риск заболеть раком молочной железы (как, например, в религиозной общине парсов в Бомбее) обнаружены (Муром) частицы В, похожие на частицы, вызывающие опухоли молочной железы у мышей, а также эксперименты Спигелмена и поиски обратной транскриптазы, вселяют надежду на быстрый прогресс в изучении вирусного происхождения рака молочной железы у человека. В женском молоке были найдены антигены, сходные с вирусными антигенами, которые наблюдаются

в молочной железе мышей. Найден также и упомянутый выше фермент (обратная транскриптаза). В молоке женщин обнаружено большое количество частиц, сходных с частицами В. Эти наблюдения, а также результаты опытов с гибридизацией нуклеиновых кислот позволяют думать, что опухоли молочной железы у человека могут быть вызваны вирусом РНК.

Независимо от результатов исследования возможного родства РНК-вирусов человека и животного велись эпидемиологические исследования возможного канцерогенного влияния вирусов животных на человека. С этой целью обследовалось несколько сотен ветеринаров, лечивших кошек, больных лейкозом. Известно, что лейкоз вызывается РНК-вирусом и может передаваться от одной особи другой горизонтально, а также трансформировать клетки человека в культуре ткани. Данные обследования оказались отрицательными. Аналогичные результаты дали работы, проведенные с канцерогенными РНК-вирусами мышей, коров и кур.

Глава 4

ДВОЙНЫЕ АГЕНТЫ

Наряду с вредными воздействиями и веществами все в наших болезнях обусловлено действием живых агентов.

Шарль Николь

Итак, многочисленные экзогенные факторы и вещества способны трансформировать клетки человека в культуре ткани и могут (или могли бы) вызвать рак у людей. Будучи столь многочисленными и мощными, они все же не исчерпывают известных или предполагаемых причин возникновения злокачественных опухолей. В гл. 5 мы рассмотрим не менее наглядную роль эндогенных факторов, в частности генетических. Впрочем, между этими факторами нет отчетливой границы. Некоторые вирусы ведут себя одновременно и как экзогенные, и как наследственные факторы.

НАСЛЕДУЕМЫЕ ВИРУСЫ

РНК-вирусы, канцерогенность которых как экзогенных факторов я только что рассмотрел, могут при лейкозах у кошек и кур передаваться горизонтально. Однако их можно считать и эндогенными факторами, ибо в природных условиях они передаются вертикально от родителей к детям через мужские и женские половые клетки. Наконец, эти вирусы играют не только возможную канцерогенную роль; они, по-видимому, в состоянии влиять на нормальную эволюцию развития и дифференцировку и обеспечивать передачу генетической информации, связанной с процессами нормальной жизнедеятельности организма.

В 1908 г. Эллерманн и Банг установили, что РНК-вирусы вызывают лейкоз у кур. Тремя годами позднее Раус показал их способность вызывать саркому у птиц. Многие лаборатории используют сегодня это открытие для изучения канцерогенеза и молекулярной биологии.

В 1947 г. бельгийскому ученому Клоду, эмигрировавшему в США, удалось увидеть РНК-вирус в электронный микроскоп в виде частиц С. Раус и Клод были удостоены Нобелевской премии в области физиологии и медицины. Но, собственно, только после открытия Гросса в 1951 г. РНК-вирусы привлекли к себе заслуженное внимание. Гросс изучал спонтанный лейкоз у мышей; этот вид лейкоза встречается у 90% мышей чистой линии (AKR) и не встречается (или встречается очень редко) у мышей других линий. Ученые рассматривали спонтанный лейкоз как наследственный; никто не усматривал роли вируса в его происхождении, так как не удавалось заразить им с помощью ультрафильтратов тех животных, которые не принадлежали к той же генетической линии. Между тем это постоянно удавалось при изучении лейкоза кур и саркомы Рауса. Не была также доказана передача вируса животным той же линии AKR, так как все они были обречены. Гросс сумел заразить ультрафильтратами опухоли животных линии СЗН, генетически очень близкой, но слегка отличающейся от линии AKR в том случае, если мышам вводился перевиваемый материал в день, когда они родились.

В течение нескольких лет никто не мог повторить опыты Гросса. Ученые заметили, что цель может быть достигнута только у мышей линии СЗН, т. е. той, с которой работал Гросс. Со временем смогли «приучить» вирус Гросса к другим линиям мышей, в том числе генетически наиболее удаленным от линии AKR. Вирус Гросса можно рассмотреть в электронный микроскоп; он похож на вирус Рауса в форме частиц С.

Как предполагал Гросс, если все или почти все мыши линии AKR обречены на заболевание спонтанным лейкозом, значит, все они носят в себе вирус. Однако в момент их рождения мыш-мать еще не была поражена лейкозом. Следовательно, клетки опухоли не могли быть единственными носителями и источником вируса. Так ученый установил, что вирусные частицы передаются в равной степени как яйцеклетками матери, так и сперматозоидами отца.

Биологический феномен присутствия РНК-вируса, видимого в форме частиц С, сегодня нашел широкое подтверждение. Частицы вируса наблюдали у 17 видов млекопитающих, включая человека, а также у фазанов,

змей и рыб, у животных, пораженных опухолями и не пораженных ими, у старых животных и у молодых. Хотя они во всех случаях и наделены множеством общих признаков, в частности структурой и размерами РНК, частицы некоторых видов или группы видов имеют антигенные особенности и особенности последовательности оснований их генома (РНК). Частицы С были обнаружены у человека только с помощью электронного микроскопа; в нашем институте первым увидел их Семан. Одна электронная микроскопия недостаточна для научного обоснования вирусной природы наблюдаемых частиц. Галло изучал эти частицы при остром миелоидном лейкозе у человека с помощью всех доступных методов, но вопрос о возможном происхождении частиц от обезьян окончательно не решен. Не удивительно, что ученые проявляют к ним повышенный интерес.

Следует особо сказать об одном открытии, которое прояснило не только способ размножения РНК-вирусов, но и механизм их канцерогенного действия. Два американских ученых, Темин и Балтимор, показали, что эти вирусы обладают ферментом ретротранскриптазой, или обратной транскриптазой, или РНК-зависимой ДНК-полимеразой, который может построить в этих клетках одну цепь ДНК дополнительно к вирусной РНК. Эта ДНК может служить моделью для образования второй цепи ДНК, которая может включиться в ДНК клетки, где паразитирует вирус. Такая ДНК рассматривается Теминем в качестве «провируса» клеток. Клетка, имеющая такой провирус, передает его своему потомству в момент деления. Частицы появляются только тогда, когда ДНК, соответствующая провирусу, переписывается. Провирус может длительное время находиться в латентном состоянии, вплоть до момента гибели клетки, или активизироваться и начать образование частиц.

Сотрудники института в Вильжюифе, Хилл и Хиллова, выделили ДНК из клеток, трансформированных вирусом типа С (вирусом саркомы Рауса), и показали, что копия ДНК с вирусной РНК была действительно связана с ДНК клеток, даже если они не образовывали частиц. Они заразили культуру нормальных фибробластов цыплят ДНК, выделенной из трансформированной РНК-вирусом саркомы Рауса, и увидели, что в этих клетках появились частицы С.

В ходе многочисленных исследований удалось выделить у мышей два класса эндогенных вирусов типа С. Один из них относится к вирусам, обнаруженным у самых обычных мышей. Этот класс называли экотропным (от греческих слов *ecos* — окружающая среда и *trópikos* — вращающийся), ибо эти вирусы воспринимаются только клетками того вида, у которого они были ранее обнаружены, и воспроизводятся только этими клетками. Вирус Гросса принадлежит именно к этому классу. Другой класс включает вирусы, которые инфицируют клетки иных видов и воспроизводятся только в чужих клетках. Их называли ксенотропными (от греческого *xenos* — чужой). Они отличаются от экотропных вирусов не только упомянутыми признаками, но и некоторыми антигенами.

Судя по всему, оказываемое некоторыми клетками сопротивление этим вирусам зависит не только от особенностей поверхности (рецепторов), но и от внутриклеточных процессов. Вполне вероятно, как полагает Джей А. Леви, что все клетки мышей обладают геномом этих вирусов; они могут либо производить частицы спонтанно, либо угнетать их проявление. Каждый вид животных теоретически мог бы иметь свои собственные ксенотропные вирусы, но они обнаружены пока у кошек и бабуинов. В клетках морских свинок и свиней обнаружены другие вирусы, не заразные для клеток соответствующих видов. Вирусы этого типа найдены у эмбрионов и плодов мышей. Частицы С, которые могут быть этими вирусами, обнаружены в плаценте, в культуре клеток белой крови и в других тканях здоровых людей.

РАК — ЕСТЕСТВЕННЫЙ ПРОЦЕСС?

Как мы могли убедиться на основании многочисленных экспериментов, РНК-вирусы и частицы типа С являются канцерогенными. Однако я разделяю точку зрения Джей А. Леви и полагаю, что роль этих вирусов в канцерогенезе не одинакова. Не все экотропные вирусы канцерогенны. Индуцированные ими опухоли появляются спустя длительное время с момента появления вируса (5—8 мес в случае спонтанного лейкоза мышей).

Частицы С обнаруживаются в клетках многих тканей, в то время как определенный тип вируса приво-

дит, как правило, к опухолевой трансформации клеток только одной ткани. Напрашивается вопрос, не зависит ли некоторая канцерогенная активность вирусов от клеток, в которых они находятся? Генетические рекомбинации могли бы послужить примером процесса, в результате которого геном вируса типа С становится канцерогенным.

Что касается ксенотропных вирусов, то они могут трансформировать клетки животных другого вида, а не те, в которых они паразитируют постоянно и в которых не проявляют своей канцерогенности. Возможно, что они заражают своих новых хозяев, распространяются в их клетках и, благодаря их обратной транскриптазе, интегрируют свои копии ДНК в геном клеток хозяина, в том числе и половых клеток. Кроме того, ксенотропный вирус может передаваться вертикально и появиться как экотропный эндогенный вирус у недавно инфицированных видов животных. Эта гипотеза, если она подтвердится, поможет объяснить двойную горизонтальную и вертикальную передачу лейкозов у кошек, вызванных, вероятно, экотропным вирусом типа С. Действительно, этот инфекционный для кошки вирус по характеру своих антигенов и своей обратной транскриптазы отличается от эндогенного ксенотропного вируса этих животных. Нуклеиновые кислоты вирусов гиббонов и некоторых других обезьян не имеют гомологов, выделяемых методом гибридизации с ДНК своих хозяев. Они могут быть отнесены к ксенотропным вирусам, ведущим происхождение от других видов животных, возможно грызунов.

НЕ ТОЛЬКО О РАКЕ

Хотя рассмотренные выше теории объясняют возможность участия в канцерогенезе двух классов РНК-вирусов типа С, изучение ксенотропных вирусов побудило некоторых биологов, в частности Джей А. Леви, рассмотреть возможности других биологических воздействий этих вирусов. Такая мысль возникла прежде всего потому, что эти вирусы находят во всех или почти во всех клетках как нормальных, так и опухолевых; подавляющее большинство здоровых тканей из этих клеток (эмбриональных и постнатальных) не превратится в злокачественную опухоль.

Джей А. Леви рассмотрела воздействие вирусов на нормальные жизненные процессы, включая эмбриональное развитие и влияние на эволюцию видов. Следует заметить, что природа не разграничивает эти три варианта действий. Патология столь же естественна, как и эволюция, которая зависит от способности живых организмов с интактным или измененным геномом жить (или выжить) в условиях, определяемых биосферой. Последняя, в свою очередь, подвержена изменениям — естественным или связанным с деятельностью человека. Способность к выживанию зависит и от средств адаптации (см. бактерии) и от взаимодействия (соревнование и пассивная кооперация) внутри организма.

Однако образование антигенов геномом клетки, в которой паразитирует вирус, регулируемое либо геномом клетки, либо совместно геномом вируса и клетки, я считаю патологией. С того момента, когда клетки начинают нести на себе антигены, они могут быть распознаны организмом как «чужие». При этом могут возникать так называемые аутоиммунные болезни, так как реакция организма внешне направлена против собственных клеток. Антигены циркулируют в крови, встречаются там с антителами, производство которых сами породили, и образуют с ними иммунный комплекс, который может концентрироваться в почках и повредить их.

Вирусы типа С способны переходить в организме из клетки в клетку, поэтому приходится иметь в виду, что они могут вести себя как передатчики соматических мутаций, т. е. ненаследственных изменений. Вернемся, однако, к возможности канцерогенного действия этих вирусов, представив себе, что экотропные вирусы могут вести себя как ксенотропные. В таком случае они становятся заразными для других видов. С этого момента возможно их внедрение в геном клеток таких видов. Следовательно, нельзя исключить и их роль в канцерогенезе у человека. Тот факт, что в опухолях человека обнаружена ДНК, которую удастся соединить с РНК лейкозного вируса мышей, подтверждает эту весьма неприятную гипотезу.

Таким образом, изучение этих вирусов поколебало классическое понятие незыблемости организма как биологического индивида. Более того, наличие генома вирусов в геноме клеток может без канцерогенного действия модифицировать появление антигенов клеток, как

и других функциональных белков, а значит, изменить их поведение.

Индукция этими вирусами антигенов может сделать клетки более чужими по отношению к организму хозяина. Правда, это не следует рассматривать как только неблагоприятное явление — ни для этих клеток, ни даже для клеток эмбриона по отношению к его хозяину (в данном случае матери). Известно, что, чем больше эмбрион отличается от матери, которая его носит, тем больше у него шансов выжить. Некоторые механизмы, позволяющие объяснить этот процесс, станут яснее после гл. 7, где речь пойдет об иммунных явлениях. Там будет показано, что антитела, являющиеся средством гуморального иммунитета, или комплексы антитело — антиген могут предохранить клетки, несущие антигены, от нежелательного воздействия клеточных компонентов иммунитета.

Если антигены являются теми признаками клеток, по которым они, попав в другой организм, распознаются лимфоцитами хозяина, то вполне вероятно, что они имеют и другое назначение в молекулярной биологии, отличное от роли маркеров особенностей вида или индивида.

Мы часто определяем вещи по признакам, которые не имеют ничего общего с их функциями. Так и молекулы, формирование которых вызвано вирусами и которые, размещаясь на поверхности клеток, делают доступным и простым их распознавание по признаку антигенности, могут выполнять функции, отличные от иммунологических.

Если мы продолжим распознавание молекул поверхности клетки по антигенным признакам, то увидим, что вирусы в клетках, а следовательно, и вирусные антигены на их поверхности способны уменьшить проявления других антигенов, например антигена тканевой совместимости (трансплантационного), т. е. антигенов индивидуальности клеток.

Перед нами обширное поле для построения гипотез о влиянии вирусов на функции клеток. Следует заранее подчеркнуть, что многие гипотезы привлекают исследователей, не будучи подкреплены фактами.

Начнем с эмбрионального периода. Обнаружение вирусов в нормальных тканях эмбриона и плаценты позволяет предположить, что они влияют на эмбриогенез.

нез, дальнейшее развитие, дифференцировку и воспроизведение клеток. Согласно Джей А. Леви, они могут иметь значение в имплантации эмбриона, например в «поощрении» клеточного взаимодействия: они могут стимулировать размножение эмбриональных клеток. Масиейра-Коэло в нашем институте действительно показал, что вирус саркомы Рауса стимулирует в культуре тканей деление фибробластов — клеток соединительной ткани.

У нас нет никаких оснований считать, что в эмбрионе эти вещества влияют на взаимодействие клеток только в иммунологическом плане. Имеется достаточно оснований, позволяющих предположить, что они изменяют деление клеток, стимулируя одни и подавляя другие его компоненты. Установлено их влияние на размножение лимфоцитов, так же как и других веществ самого различного происхождения (например, митогенов или адьювантов иммунитета), и на пролиферацию стволовых клеток (как это делают адьюванты). Известно, что лимфоциты и стволовые клетки являются мишенью вирусов в процессе злокачественного перерождения клеток и развития лейкозов, как только размножение клеток становится беспорядочным. Но если эти клетки служат мишенью в процессе озлокачествления, то есть все основания предполагать, что они могут быть чувствительными к действию вирусов на нормальное размножение (так же, как они чувствительны к другим веществам, например гормонам, влияющим на нормальное и патологическое размножение).

Еще труднее возражать против возможной роли ксенотропных вирусов в процессе эволюции вида. Переходя из одного вида животных в другой, вирусы могут приобретать в одних генетическую информацию и передавать ее другим. Эта гипотеза уже подкреплена экспериментальными наблюдениями. Шойаб показал, что вирус птиц типа С, который он переносил крысам, «обогащается» генетической информацией крысы. Специалисты генной инженерии связывают свои надежды с использованием вирусов для передачи генетических признаков от одного индивида другому.

Полученные данные о канцерогенных вирусах, в том числе у человека, являются не только методическими достижениями выявления и изучения этого фактора канцерогенеза. Данные об обратной транскрипции,

обеспечивающей введение в ДНК клеток информации РНК-вируса, эндогенном происхождении РНК-вирусов, их вероятной наследственной передаче, присутствии этих вирусов практически во всех клетках (как здоровых, так и трансформированных), наконец, возможная их передача от одного индивида и вида другому — все это опровергает догмы о путях передачи генетической информации. Эти научные достижения побуждают к размышлениям о путях эволюции.

Приведенные данные и суждения проводят грань между нашим пониманием предмета и системой взглядов, изложенных Моно в книге «Случай и необходимость». Говоря о переводе группы нуклеотидов генома в группу аминокислот, Моно писал: «Механизм совершенно необратимый. Не наблюдалось, более того — даже не мыслилось, чтобы информация могла быть когда-нибудь переданной в обратном направлении. Не существует мыслимого механизма, по которому инструкция или какая-либо информация могла быть передана ДНК. Вся система в целом консервативна, замкнута на себя и не способна получить какие-либо сведения из внешнего мира». И далее знаменитый биолог делает выводы о необратимости передачи информации и неизменности ДНК: «...система, по-существу, картезианская, а не гегельянская; клетка — это механизм». Согласно Моно, единственные изменения в ДНК могут происходить только при мутации, обусловленной случаем¹.

Можно себе представить, что по воле случая, зависящего от закона вероятности, геном наших клеток подвергается мутагенным и/или канцерогенным воздействиям: солнечному излучению и влиянию некоторых естественных химических веществ. Однако для того, чтобы стимулировать эволюционную концепцию, необходимо иметь в виду интеграцию с помощью обратной транскриптазы генетической информации в форме ДНК, вводимой в геном клеток РНК-вирусами. В таком случае приобретают противоположный смысл два понятия, лежащие в основе суждений Моно, а именно:

¹ Открытие обратной транскриптазы доказывает возможность передачи наследственной информации на уровне РНК→ДНК. Существование этого механизма на уровне белок→РНК в живых организмах не доказано, хотя и не отрицается его значение в период зарождения жизни на Земле.— *Прим. ред.*

а) информация может быть передана в обратном направлении; б) ДНК не является неизменной — информация, поступающая от повсеместно распространенных живых организмов, проникает в нее и откладывается.

Некоторые специалисты по эволюции видов любят возвращаться к защите Ламарка. В свое время Ламарк утверждал, что среда играет положительную роль в отборе, тогда как теория неodarвинизма, принятая в целом, приписывает живой природе только врожденные изменения, даже если они появляются в случае изменений среды. Другие ученые, настроенные более философски, возвращаются к защите «динамизма» Лейбница или даже «витализма» Гегеля и Бергсона в ущерб «механицизму» Декарта, взятому на вооружение Моно.

Не берясь хвалить или критиковать те или иные теории, исходя из данных, которыми не располагали ученые, высказавшие эти теории (их успех или неудачи лишней раз оправдывают иронию Сократа в отношении «тех, кто знает»), я считаю более целесообразным сделать несколько практических выводов. Повсеместно распространенные частицы, которые являются частью генов множества клеток, злокачественных или внешне нормальных, могут быть одновременно наследственными или привнесенными извне. Они способны передавать горизонтально и вертикально информацию, заключенную в геномах. Они дают клеткам, тканям, индивидам способы передачи генетической информации от клетки клетке, от ткани тканям, от индивида индивиду и от вида виду. Таким образом, они представляют биосистему взаимного проникновения, которая располагает суммой генетической информации других экологических систем, в которых различные живые организмы влияют друг на друга. Но ее значение более весомо, ибо в отличие от того, что происходит в других экологических системах, воздействия в системе «РНК-вирус — другие живые организмы» поражают геномы и таким образом влияют на их эволюцию.

Резонно задать вопрос: когда станут известны признаки, которые эти вещества передают или могут передать, не попытается ли человек воспользоваться этим открытием? Как и в случае атомной энергии, легко представить себе их возможное пагубное использование, но вместе с тем можно представить себе и передачу полезных признаков. Разумеется, генетические вме-

шательства не будут осуществлены уже завтра, но в один прекрасный день они станут реальными. И ученые, которые работают с ДНК- или РНК-вирусами в лаборатории, на материале, в котором эти вирусы сконцентрированы, должны подумать о риске, которому подвергаются они сами и которому подвергают своих сотрудников. Они должны помнить, что работают на человеческом материале, и отнестись к этому очень строго и внимательно, так как инкубация возможного рака, вызываемого вирусами, может длиться несколько лет.

РАК И НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ

От судьбы не уйти.

Оскар Уайльд

Говоря об эндогенных вирусах, мы уже коснулись понятия «наследственность», а рассмотрев изменения, которые вирусы вызывают в геноме клеток, — генетики.

Генетические факторы — наследуемые и ненаследуемые — играют более важную роль в возникновении опухолей, чем об этом принято говорить. Понятие «наследственный рак» впервые было выдвинуто Слаем еще в 1914 г.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Частота спонтанных опухолей в целом и отдельных типов опухолей, в частности, значительно варьирует в зависимости от видов, а внутри видов — в зависимости от рода и, как было указано выше, генетической линии. Важность наследственной конституции отчетливо проявилась у мышей, благодаря получению у этого вида животных генетически идентичных индивидов, особей одной линии. Значение наследственной конституции не только ясно продемонстрировано на примере спонтанно возникающих опухолей, но и при изучении экспериментального канцерогенеза.

Монозиготные (однойяйцевые) близнецы, имеющие идентичный генотип, вдвое чаще заболевают раком желудка, молочной железы, кишечника и еще чаще лейкозами, чем обычные двойняшки, «бизиготные» (имеющие разные генотипы). Этот факт подтверждает значение наследственности в развитии опухолей. Японские исследователи доказали риск рака, связанный с кровным родством: в семьях, где были лейкозные больные, этой болезнью в более раннем возрасте заболевали дети, чьи родители на-

ходились в близком родстве. Сошлюсь также на уже не раз упоминавшихся парсов, у которых повышенный риск появления злокачественных опухолей связан с кровными браками.

Единичный случай рака в семье для лиц, генетически связанных с больным, может по меньшей мере удвоить риск быть пораженным злокачественной опухолью, причем того же типа, что и у больного родственника. Наибольшему риску подвержены женщины в предменопаузе, родственницы больных раком молочной железы до менопаузы и те, чьи матери также были жертвами болезни. Наследственная предрасположенность наблюдается и в случае злокачественных опухолей толстой кишки и желудка, лимфогранулематоза, при лейкозах. Таким образом, у членов одной и той же семьи, связанных между собой родственными узами (генетическими), чаще всего развивается рак одних и тех же органов и тканей.

Не меньше поражает тот факт, что частота первично множественных типов рака у больных, принадлежащих к так называемым раковым семьям, возрастает в пять раз при раке молочной железы, в семь раз при меланоме или пигментных опухолях кожи и в 27 раз — при ретинобластоме (злокачественная опухоль сетчатой оболочки глаза). Наконец, опухоли, возникающие в семьях раковых больных, появляются в основном в более раннем возрасте.

Изучение родословных дает возможность проверить гипотезы, касающиеся передачи с генами риска заболеть злокачественной опухолью.

Кнудсон предложил модель, согласно которой все раки, каждый из которых происходит из одной-единственной клетки (см. гл. 2), — следствие двух типов мутаций. Первая мутация — предзиготная, т. е. появляется в одной половой клетке, или постзиготная, т. е. появляется в соматической клетке. Вторая мутация всегда постзиготная. Если первая мутация предзиготная, то она содержится во всех клетках индивида производных данной яйцеклетки и таким образом является наследственной, т. е. наличествует у всего потомства. По закону Пуассона, носитель мутантного гена может обуславливать возникновение одной или нескольких опухолей. В случае, когда первая мутация постзиготная, рак не передается по наследству. Поскольку при наследственном типе первая мутация имеется во всех клетках организма,

одной-единственной мутации второго типа достаточно, чтобы вызвать образование опухоли. Это значит, что у передающегося по наследству рака больше шансов появиться в более ранние сроки и быть множественным. Напротив, ненаследственный рак, будучи следствием редких мутационных явлений, имеет больше шансов возникнуть позднее и быть единственным.

Эта модель полностью соответствует классическому примеру наследственной опухоли — ретинобластоме, предрасположенность к которой связана с единственным доминантным аутосомным геном.

Генетическая аномалия может выражаться и видимым повреждением хромосомы. В качестве примера вновь сошлемся на ретинобластому. Эта опухоль может быть составной частью заболевания, называемого «синдром 13q» (оно относится к аномалии 13-й хромосомы). Однако она представляет особый интерес для генетиков, так как связана не только с риском заболеть ретинобластомой, но и риском появления многочисленных врожденных аномалий. Любой риск, в том числе и появления опухоли, может быть связан с отдельными частями хромосомы.

Среди других хромосомных аномалий, которые иллюстрируют их возможную роль в предрасположенности к раку, следует назвать трисомию 21 (болезнь Дауна), носители которой рискуют заболеть острым лейкозом в 20 раз чаще, чем здоровые люди. Здесь хромосомная аномалия предзиготная, имеется во всех клетках организма и является наследственной.

Явные хромосомные нарушения не единственные генетические признаки риска появления злокачественной опухоли. Наследственные признаки, в частности некоторые антигены эритроцитов или антигены, содержащиеся в лейкоцитах, откуда и происходит их название HL-A (human leucocyte antigens), могут служить признаками повышенного риска появления некоторых видов опухолей. Известно, что рак желудка чаще встречается у лиц с группой крови А, чем у лиц с другой группой крови. Как полагают, лимфогранулематоз значительно чаще встречается у людей, имеющих в лейкоцитах так называемые антигены HL-A5. У мышей влияние групп H-2, аналогичных группам HL-A у человека и описанных значительно раньше, известно очень давно. Чистые линии мышей С57 и С3Н различаются фактически только по различию гена H-2. Между этими двумя чистыми линиями имеются

существенные отличия как в частоте появления спонтанных опухолей, так и в способности образовывать в лабораторных условиях искусственно вызываемые опухоли.

НЕНАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Ненаследственные (из-за их постзиготности) хромосомные повреждения могут, естественно, представлять собой фактор риска: я уже упоминал о делеции 22-й пары хромосом, наблюдаемой в лейкозных клетках при хроническом миелоидном лейкозе. Делеция не является врожденной, но была найдена до развития лейкоза в клетках, одноименных с клетками опухоли. В случае болезни одного из идентичных близнецов второй здоров и не имеет хромосомной аномалии.

Недавнее исследование Мительмана показало, что хромосомная аномалия, наблюдаемая в большом числе случаев злокачественных опухолей, не распределяется случайно по всем парам хромосом, а поражает преимущественно хромосомы 7, 8, 9, 14, 17, 20, 21 и 22.

ХАРАКТЕР И РАК

Некоторые философы, как и генетики, рассматривают рак в рамках человеческой судьбы. В частности, Хагнел, допускающий наличие единства психики и соматики человека, говорит о том, что женщины, у которых находили злокачественные опухоли, оказываются более общительными и менее сдержанными, чем другие. Напротив, Грир усмотрел известную связь между частотой рака молочной железы и характером, в котором преобладает самообладание, серьезность, сдержанность и прилежание.

Многие современные ученые стремятся выявить психологический аспект, используя для этого всевозможные тесты и вопросники, пригодные для зашифровки. Такой подход мне не кажется более наивным, чем другие, но, если однажды он выявит психологические особенности, наиболее часто встречающиеся у больных раком, они будут иметь значение только как признаки индивидуальности. Эти признаки будут обозначать либо наличие связи между развитием опухоли и генотипом, либо тот факт, что маркирующий признак и появление опухоли связаны с одним и тем же геном. Все это, разумеется, никак не докажет, что ген несет ответственность за возникновение опухоли.

ВЕЛИКИЙ БЕСПОРЯДОК

Любая теория хороша только лишь тогда, когда она влечет за собой не отдых, а еще больший труд.

Андрэ Жид

Я рассказал о многих агентах и факторах канцерогенеза, не раскрывая подробно механизма их действия. Для большей ясности они были рассмотрены по отдельности, хотя на самом деле в появлении одного и того же типа злокачественной опухоли часто выявляется роль нескольких из них.

Приведенные выше примеры и подкрепляющие их суждения показывают, что все канцерогенные факторы действуют не в одно и то же время на одни и те же структуры организма и одинаковым способом: один и тот же фактор может действовать в различные моменты, на различные структуры организма и по-разному.

Выделяют следующие стадии канцерогенеза: так называемое озлокачествление или трансформацию одной клетки и размножение этой клетки, происходящее при благоприятных обстоятельствах (это дает начало клону). Последняя стадия называется активацией¹.

Местом действия являются клетка, которая претерпевает злокачественное перерождение, и организм, где зарождается и развивается опухоль.

Изучение тончайших механизмов действия различных канцерогенных факторов, единичных или множественных, на генезе одного и того же типа злокачественной опухоли позволяет установить, что одни факторы непосредственно вызывают трансформацию клеток, в то время как другие действуют опосредованно, способствуя или препятствуя

¹ Автор употребляет термин «рост — продвижение», но в отечественную медицинскую литературу давно вошли следующие обозначения этапов малигнизации, предложенные акад. АН УССР Р. Е. Кавецким: трансформация, активация, прогрессия.— *Прим. ред.*

как трансформации, так и активации трансформированных клеток.

Для ясности рассмотрим последовательно оба этапа малигнизации: трансформацию и активацию. Я постараюсь уточнить место приложения и механизмы действия различных факторов в формировании различных типов опухолей.

Различия в действии канцерогенных факторов на трансформацию и активацию роста теоретически удалось установить, благодаря исследованиям трансформации в культуре ткани. Трансформация означает приобретение нормальными культивируемыми клетками признаков и свойств злокачественных клеток, среди которых наиболее характерными являются потеря контактного торможения и образования обособленных очагов.

Трансформация культивируемых клеток, открытая Каррелем в 1924 г., была подтверждена многочисленными исследованиями процесса злокачественного перерождения клеток под воздействием нескольких типов ДНК-вирусов (полиома, SV-40 и аденовирусы) и РНК-вирусов, вызывающих саркомы. Она была также осуществлена с помощью химических канцерогенов, в частности углеводов, и при облучении клеток..

Таким образом, можно было бы сделать заключение о прямом трансформирующем влиянии этих трех воздействий, если бы не наблюдалось, что злокачественная трансформация в культуре может возникать и спонтанно, когда опыты ставятся на клетках животных. Напрашивается вопрос: не были ли в таких случаях среда культуры или клетки загрязнены одним из названных выше канцерогенов (вирусами, химическими веществами) или вообще каким-либо неизвестным канцерогеном? Более того, неужели искусственные условия культуры и среды, где не хватает элементов, обеспечивающих гомеостаз организма, недостаточны для такой трансформации? Были выявлены некоторые факторы, благоприятствующие или препятствующие ей и таким образом тоже действующие на клеточном уровне. В частности, имеются в виду генетические факторы: культура клеток хомяков или крыс трансформируется медленнее, чем культура клеток мышей. Клетки соединительной ткани (фибробласты), взятые от носителей хромосомной аномалии, при культивировании более восприимчивы к трансформации канцерогенным вирусом, чем нормальные фибробласты.

В целом злокачественная трансформация в культуре ткани не позволяет достаточно просто, ясно и полностью выявить роль вызывающих ее факторов. Несмотря на это, данный метод оказал большое влияние на формирование современных взглядов и гипотез, относящихся к явлениям, связанным с этапом трансформации.

Признаки и свойства трансформированной клетки передаются ее потомству. Это значит, что именно в геноме следует искать возможные единичные или множественные беспорядки, определяющие злокачественный характер клеток. Таким образом, трансформацию клеток под влиянием различных факторов и при различных видах канцерогенеза можно объяснять воздействием на геном.

Вероятно, прямое действие ионизирующего излучения вызывает среди прочих повреждение генома, т. е. ДНК. Это происходит при возникновении злокачественных опухолей в определенных анатомических зонах после местного облучения, например при некоторых злокачественных опухолях кожи и костей. Повреждение напоминает соматическую мутацию. В зависимости от степени развития она может проявляться хромосомной аномалией.

Как полагают, прямым воздействием на ДНК объясняется и канцерогенное действие некоторых химических соединений, столь же мутагенных, что и ионизирующее излучение. Была показана схожесть химических структур некоторых углеводов (таких, как дибензпирен) с химической структурой некоторых участков молекулы ДНК, что может объяснить их взаимосвязь.

Разумеется, для анализа фактов необходимы многочисленные исследования каждого канцерогена, каждого из известных или предполагаемых механизмов его действия и их возможных комбинаций.

Трансформирующая способность канцерогенных вирусов объясняется также их действием на геном клетки.

Опыты с канцерогенными ДНК-вирусами (полиомы и SV-40) показали, что трансформация клеток под влиянием этих вирусов происходит поэтапно: первый этап — внедрение вирусной ДНК в ДНК клетки (число молекул вирусной ДНК здесь ограничено); второй — проявление трансформирующих функций вируса. Заметим, что функции только нескольких генов вируса переписываются на информационную РНК. Нас интересует главным образом следующее: какой или какие гены из тех, что действуют

в трансформированных клетках, определяют трансформацию? Что мешает трансформированным клеткам быть чувствительными к тем факторам окружающей среды, которые контролируют размножение или дифференцировку нормальных клеток? Пока еще не удается определить основные генетические функции вирусов. Однако две из них кажутся важными: функция, определяющая физиологические изменения поверхности (постоянно происходящие в трансформированных клетках), и функция, которая вызывает в клетках, находящихся в состоянии покоя, удвоение ДНК.

Что касается канцерогенных РНК-вирусов, то здесь положение совершенно иное: нет необходимости в какой-либо связи между вирусной РНК и составными элементами клетки. Судя по всему, постоянство союза клетка — вирус обеспечивается только двумя циклами размножения (к тому же независимыми) клетки и вирусной РНК, одноцепочечной у канцерогенных вирусов с высоким молекулярным весом. В РНК-вирусах содержится значительно больше генов, чем в мелких ДНК-вирусах (например, вирусе полиомы), а их генетическая структура гораздо сложнее.

По-видимому, РНК-вирусы действуют на геном клетки иначе, чем ДНК-вирусы. Совсем недавно на основе более ранних открытий удалось выдвинуть удовлетворительную гипотезу о механизме непрямого привнесения в геном клетки информации, получаемой от вируса.

Об этом проникновении копии ДНК вирусной РНК в ДНК клетки говорилось в гл. 1 и 4, где излагались открытие Темином и Балтимором обратной транскриптазы, а также Хиллом и Хилловой способности воспроизводства вирусов в нормальных клетках, которая им передается в культуре трансформированных ДНК-вирусом клеток. Именно так упомянутые выше ученые нашего института, используя ДНК, трансформировали нормальные клетки.

Для объяснения сложнейшего механизма трансформации клеток РНК-вирусами были предложены две теории: теория Темина (протовирусная) и теория Хюбнера (онкогенная).

Согласно первой, все частицы С РНК-вируса образуются путем копирования сегмента ДНК генома клетки. Как уже говорилось выше, такие частицы называются провирусами, поскольку они могут проникать в другие клетки. Так как провирус имеет обратную транскриптазу, он

способен не только вызвать проникновение копии ДНК в свою РНК в геном других клеток (что объясняет повсеместность этих вирусов, значение которых я подчеркивал в гл. 4), но и размножать там свою информацию (феномен генетического усиления). РНК-вирусы, способные вызвать канцерогенез, в процессе эволюции образовались из частиц С, производных провирусов; трансформирующая генетическая информация последних была приобретена в геноме злокачественной клетки или в результате прямой мутации вирусного генома. Как полагает Темин, злокачественная опухоль продуцирует канцерогенные вирусы.

По теории Хюбнера, все клетки несут в себе в виде провируса Темина полную генетическую информацию канцерогенного вируса РНК, но этот провирус образован множеством генов, кодирующих образование нуклеиновой кислоты вирусных частиц, а также производство их других составных частей, в том числе антигенов, и, наконец, трансформацию. Хюбнер назвал гены, кодирующие производство вируса и злокачественную трансформацию клеток, соответственно вироген и онкоген. Согласно его теории, трансформация возможна только под влиянием онкогена, который, в свою очередь, появляется исключительно под влиянием других, не вирусных канцерогенных воздействий.

Если имеет место четвертая группа факторов, действующих на геном клетки и оказывающих прямой или косвенный канцерогенный эффект, то это, безусловно, генетические факторы. Они могут быть наследственными или врожденными, что, вообще говоря, не обязательно. Мы уже упоминали в качестве наиболее яркого примера наследственного фактора филадельфийскую хромосому Ph_1 . Среди наследуемых генетических факторов следует также назвать хромосомную аномалию — трисомию 21, причинно связанную с болезнью Дауна. Я уже отмечал, что больные этой болезнью в 20 раз чаще поражаются лейкозом, чем здоровые люди. Другие наследственные факторы онкогенеза не сопровождаются явными изменениями хромосом.

Для иллюстрации приведу генетическую основу предрасположенности к ретинобластоме у человека, которая, видимо, связана всего с одним геном. Возникает резонный вопрос: является ли аномалия генома непосредственной причиной перерождения клеток или она только способ-

ствуется действию других факторов, в частности вируса? Правомочность последнего предположения доказана в опытах с культурой клеток. Заметим, однако, что ионизирующее излучение, как и канцерогенные вирусы, способно вызвать нарушения хромосом.

И еще один вопрос: действуют ли гормоны на генетический аппарат клетки? Как показали новейшие исследования, предстательная железа — один из чувствительных к мужскому половому гормону органов — расщепляет его на две фракции (см. гл. 1). Одна из них стимулирует функции железы, другая — размножение клетки. Нелегко воспринять идею о том, что всего один гормон способен влиять в геноме на две столь разные функции. Однако эта новейшая концепция представляется весьма приемлемой.

Итак, суммируем факторы, которые, как кажется, способны трансформировать клетки: это излучение, некоторые химические вещества, вирусы, изменения генома, гормоны. Можно ли, опираясь на это, сказать, что существует, по меньшей мере, пять разновидностей злокачественных опухолей, соответствующие типу трансформирующего агента? Не вызываются ли опухоли одним и тем же способом, в частности включением вируса в геном, который никогда нельзя полностью исключить при трансформации клеток под влиянием других канцерогенов? Установлено, что лейкоз, вызванный тотальным облучением мышей линии С57В16, передается вирусом. Как отмечают ученые, трансформация под влиянием канцерогенных ДНК-вирусов требует определенного состояния клеток. Во-первых, ДНК клетки должна находиться в состоянии удвоения, что может облегчить внедрение в нее вирусной ДНК. Этим объясняется не только роль канцерогенных факторов (в частности, гормонов), действие которых основано на стимуляции размножения клеток чувствительной к ним ткани, но и роль некоторых воздействий, разрушающих клетки (например, излучения), поскольку истощение, которое они вызывают, сопровождается компенсаторным размножением. Во-вторых, включение вирусной ДНК в ДНК клетки может происходить при ее повреждении. Известно, что агенты, вызывающие повреждение ДНК (излучение и некоторые химические канцерогены), повышают вероятность трансформации. Известно также, что при некоторых генетических болезнях клетки предрасположены к трансформации.

Так мы пришли к следующему понятию: множественные известные факторы канцерогенеза обычно вызывают то, что Оберлинг называл «нарушением фундаментального механизма жизни», а с позиций молекулярной генетики может быть только повреждением генома клетки. Вызывают ли эти повреждения генетические аномалии или различные аномалии приводят к аналогичным функциональным нарушениям? Возможно, повреждение, вызывающее трансформацию, является прерогативой вирусов, тогда как другие канцерогенные воздействия только способствуют внедрению в геном клетки вирусной ДНК или ДНК, которая копирует вирусную РНК. Несмотря на то, что в пользу этой теории поступает немало новых аргументов, сегодня она остается лишь гипотезой.

Хюбнер предложил другую теорию: всякая спонтанная опухоль должна вызываться РНК-вирусами, передаваемыми вертикально (т. е. от родителей к детям, как это было показано на мышах при спонтанном лейкозе и раке молочной железы), и в скрытой форме. Хюбнер делает оговорку, что многие ДНК-вирусы, известные как канцерогены в лабораторных условиях (аденовирусы, полиома), не вызывают спонтанно опухоли, вероятно, потому, что их горизонтальная передача вызывает иммунную защиту. Как подчеркивает автор теории, изученные с помощью электронного микроскопа частицы канцерогенного РНК-вируса были обнаружены у многочисленных видов как здоровых животных, так и больных злокачественными опухолями, причем в трансформированных и нормальных клетках. В опытах на мышах были выявлены различные варианты проявления вирусного генома в зависимости от времени. Так, в клетках, не подвергшихся злокачественной трансформации и, по данным электронной микроскопии, не содержащих вирусных частиц, обнаружен специфический антиген. У животных, не пораженных злокачественным заболеванием в виде лейкоза или саркомы, находят в здоровых клетках частицы С. Хюбнер считает, что злокачественная трансформация клеток всегда возникает под влиянием РНК-вируса.

Другие канцерогенные факторы, в частности другие вирусы, только способствуют активизации вирусного генома, паразитирующего в клетке. Вертикальная передача информации с помощью ДНК и возможная синхронизация удвоения генома клетки с удвоением генома вируса

подтверждают правильность термина «онкогенный» вирус, предложенного Хьюбнером.

Между тем эта теория, как и теория Темина, еще ждет своего доказательства. Ей вменяют в упрек, в частности, отсутствие или редкое обнаружение вирусов в клетках некоторых видов животных (собаки), по крайней мере, до настоящего времени. Спорно и значение наблюдаемых внутриклеточных частиц. Более того, их обнаружение с помощью электронного микроскопа или в результате иммунных реакций не доказывает, что именно они — причина злокачественной трансформации клеток. Наконец, некоторые виды животных были бы в очень неблагоприятных условиях естественного отбора, который противодействовал бы сохранению вида, будь РНК-вирусы повсеместно канцерогенными, ведущими к заболеваниям со смертельным исходом.

Однако недавние наблюдения Стелина дают мощную поддержку теории Хьюбнера: Стелин изолировал в клетке, трансформированной саркоматогенным вирусом птиц, участок ДНК, специфически связанный с саркомой, который он назвал ген «Сарк». По наблюдениям ученого, этот участок ДНК имеется также в нормальных клетках кур, но не переписывается на РНК; напротив, как только вызывают опухоль химическим канцерогеном, опухолевые клетки животного переписывают ген «Сарк».

И уже совсем недавно Аццароне показал, что фибробласты кожи больного раком легкого спонтанно трансформируются в культуре ткани, тогда как фибробласты здорового человека не трансформируются. Возможно, эти результаты говорят в пользу теории Хьюбнера.

ОБМАН ЗАЩИТНЫХ ОРГАНОВ

Болезнь и здоровье подчиняются одним законам.

Клод Бернар

До сих пор мы рассказывали о трансформации нормальной клетки в злокачественную, «дикую», способную перехватить информацию из других клеток и подчиниться ей. Трансформация передается геном, так как аномалия, имеющая один или множество признаков, передается дочерним клеткам, образующим автономный клон. Изучая хромосомы, мы видели, что одна или несколько клеток клона могут подвергаться вторичной перестройке собственного генома, которая, в свою очередь, передается их потомству. Такая перестройка в конце концов может привести к исчезновению потомства (если она не помогает ему в борьбе за существование) или, напротив, к его превосходству (если она ему благоприятствует). А это, в свою очередь, может привести к тому, что опухоль будет состоять преимущественно или полностью из клеток данной ветви потомства нового клона, еще более автономного, чем первый.

ДЕЗИНФОРМАЦИЯ

Феномен эволюции клонов встречается при развитии гормонально зависимых опухолей. Отдельные клоны появляются в опухолях, возникающих под влиянием избыточной гормональной стимуляции. Как только стимуляция прекращается, останавливается и рост опухоли. Однако по мере развития опухоли возрастает ее автономия. В итоге даже прекращение поступления стимулирующего гормона не в состоянии помешать прогрессированию опухолевого процесса.

Как уже говорилось в гл. 2, гормоны — это вещества, выделяемые железами внутренней секреции. Их по праву считают важнейшими посредниками взаимозависимости

клеток. Есть железы, которые управляют неэндокринными органами. «Высшей» железой является гипофиз, который и управляет железами этого типа. Гормоны стимулируют функции и размножение клеток различных органов. Отсюда понятно, что, если стимуляция чрезмерна, она может привести к образованию опухоли.

Я говорю «опухоль», ибо избыток клеток поначалу зависит от стимулирующего гормона. Как только чрезмерная стимуляция прекращается, избыток исчезает. Только в том случае, если после прекращения стимуляции опухоль остается, она рассматривается как самостоятельная, т. е. злокачественная.

Чрезмерная стимуляция достигается у животных или человека путем инъекции гормонов. Лакассань доказал это в 1936 г., вызывая рак молочной железы у кастрированных самцов крыс, которым он вводил женские половые гормоны — эстрогены. Недавно английские врачи сообщили о случае рака молочной железы с чрезвычайно быстрым развитием: его наблюдали у кастрированных мужчин, длительное время интенсивно лечившихся массивными дозами женских половых гормонов.

Но чрезмерная стимуляция может быть и естественной, и вызывается она собственными железами внутренней секреции при расстройствах гормонального баланса. Гипофиз, «дирижер» эндокринного «оркестра», продуцирует гормоны — стимулины, которые управляют функциями и размножением клеток других желез. Под влиянием гормонов гипофиза железы производят и выделяют гормоны, которые действуют на различные органы. Частично они выделяются с мочой, частично разрушаются печенью, что влияет на производство соответствующего стимулина: повышенный уровень этого гормона в крови тормозит, а низкий уровень возбуждает его выделение гипофизом. Отсюда вытекает тенденция к постоянству функций, которую принято называть гомеостазом.

Удалим у крысы два яичника и имплантируем один из них в ее селезенку. Так как венозный отток крови от этого органа осуществляется через печень, гормоны, которые выделяет имплантат, разрушаются клетками печени; их уровень в крови, поступающей в гипофиз, слишком низок, чтобы уменьшить до нормального уровень выделения гормонов, стимулирующих деятельность яичников. В этом случае стимулирующие гормоны производятся в избытке и в яичнике, имплантированном в селезенку;

образуется опухоль — вначале обратимая при удалении гипофиза, затем необратимая, злокачественная.

Необратимость процесса в известной мере определяется также появлением автономности клеток опухоли и их выходом из-под влияния регулирующих систем организма.

Удивительное участие всех клеток здорового организма в правильном функционировании их сообщества прерывается неповиновением одной из них. А для сообщества это становится еще более угрожающим, так как потомство клетки-бунтаря разделяет ее неповиновение. Более того, оно наследует это неповиновение и даже усиливает его, образуя «банды» клонов, все более «дикие».

Но любое хорошо организованное сообщество (а то, которое образует наш организм, в этом отношении замечательно, иначе его предки не смогли бы существовать в тысячах поколений!) не только призывает к исполнению законов, которые им управляют, оно также располагает защитными силами, которые способны физически изолировать из популяции элементы, по той или иной причине не участвующие в ее деятельности и способные ей помешать.

Наш организм располагает такими силами, которые достаточно надежно его оберегают.

НЕИММУННАЯ ЗАЩИТА

Рассмотрим прежде всего термин в широком смысле. Организм удаляет некоторые молекулы, могущие оказать вредное влияние на его жизнедеятельность. Эти молекулы — продукты внутренней кухни, называемой обменом веществ, на которой осуществляется питание организма, освобождение от отходов и сохранение формы. Прежде чем удалить отходы, организм может разбить их на более мелкие молекулы (некоторые части их он может использовать вновь) или, напротив, соединить с другими молекулами, создав более сложные, которые значительно быстрее удаляются выделительными органами. Разумеется, организм преобразует и удаляет чужие молекулы, например лекарства и то, что нас интересует здесь прежде всего — химические канцерогены. Но он может совершить и обратное: переделать как чужую, так и собственную молекулу и с их помощью построить но-

вую токсичную молекулу, в том числе канцерогенную. Микробы-сапрофиты способны создать из двух неканцерогенных молекул нитрита и амина более сложную — нитрозамин, который является канцерогеном.

Как мы видим, организм функционирует не ради какой-то определенной цели. Много видов сохранилось до нашего времени потому, что они разрушали и/или удаляли из организма токсические, опасные для жизни вещества. Человек, как и многие другие виды, живет потому, что разрушает или удаляет все токсичные вещества, способные привести к отравлению, если их не удалять.

Наша способность удалять яды распространяется и будет распространяться на новые вещества, в частности благодаря ферментам адаптации (в качестве примера я приводил в гл. 1 бактериальную лактазу). Есть и химические вещества, такие, как барбитураты, которые способны стимулировать производство этих ферментов печенью. Стимуляция может быть двойственной: она благоприятна, когда разделяет молекулы канцерогенов на нетоксичные молекулы, и неблагоприятна, когда производит канцерогены из других безобидных веществ.

Такая возможность изменения молекул, вероятно, в принципе благоприятна для выживания человека и других видов. Но это вовсе не означает, что так будет всегда. Со времен Дарвина исчезли многие виды и число тех, которым грозит исчезновение, возрастает (достаточно сказать, что каждый месяц вымирает один вид птиц)¹. Кто может гарантировать, что человек будет жить миллиарды лет, особенно если химики подвергнут его воздействию новых веществ во все возрастающем количестве? Хунзы, живущие на высоких плато в Гималаях, в Каракоруме, не знают такой болезни, как рак. Частота этой болезни в шт. Юта (США) на 22% ниже, чем средняя частота заболеваемости раком среди белого населения страны. Мормоны, составляющие 72% населения шт. Юта, ведут жизнь, максимально приближенную к природе².

¹ В СССР принят закон об охране окружающей среды и установлена жесткая система санитарного контроля за всеми новыми химическими продуктами, с которыми могут вступать в контакт люди. Такие же меры защиты людей принимаются во многих странах.— *Прим. ред.*

² Члены религиозной секты, основанной в первой половине XIX в. Джоном Смитом,— *Прим. ред.*

ИММУННАЯ ЗАЩИТА

В свое время термином «иммунитет» стали обозначать способность организмов, находящихся на эволюционной лестнице выше иглокожих, распознавать и разрушать проникающие в них молекулы клеток тканей и органов с иным генетическим строением. Подразумевается, что каждый индивид, который не принадлежит к чистой линии или не имеет идентичного близнеца, уникален по своему строению.

Длительное время считалось, что опухолевые клетки, поскольку они родились из одной клетки организма, имеют одинаковое генетическое строение с нормальными клетками и, следовательно, не вызывают иммунных реакций. Но в 1953 г. Фоли показал, что эта концепция, выдвинутая *a priori*, не соответствует экспериментальным данным. Он вызывал метилхолантеном опухоль у мыши, а после удаления опухоли наблюдал, что ее реимплантация этой же мыши сопровождалась отторжением. Между тем после удаления и реимплантации нормальная ткань живет столь же долго, как и сам организм.

Это важное открытие, подтвержденное и развитое Преном и Клейном, вызвало к жизни многочисленные исследования, которые позволили установить следующее.

Антигены, которые называют «ассоциированными с опухолями» (сокращенно «опухолевые»), специфичны для каждой опухоли, если она вызвана химическим канцерогеном, даже если у одного и того же животного две опухоли вызваны одним и тем же веществом. Антигены различных опухолей вирусного происхождения, даже развившиеся у животных разных линий или видов, сходны, если они индуцированы одним и тем же вирусом;

опухолевых антигенов много, и они располагаются в различных органеллах клетки. Различают мембранные антигены (они осуществляют функцию иммунного отторжения), антигены цитоплазмы и ядра;

по данным некоторых исследователей, все антигены вирусных опухолей либо представляют собой антигены самих вирусов, либо вызваны ими;

некоторые цитоплазматические опухолевые антигены никогда не встречаются в здоровых клетках взрослых, но постоянно присутствуют в цитоплазме эмбрионов; эти антигены получили название раково-эмбриональные. По-видимому, в клетках здорового организма возможнос-

ти проявления этих антигенов подавлены, а при опухолевой трансформации появляются условия для их активации;

Мари-Клэр Мартире и Ольга Халле-Панненко в нашей лаборатории показали, что по своей физико-химической характеристике некоторые опухолевые антигены мембран клеток представляют собой мукополисахариды с молекулярной массой около 50 000.

Некоторые опухолевые антигены были выявлены в Стокгольме Джорджем Клейном при лимфоме Беркитта и в нашем институте Доре и Катрин Гибу при некоторых лейкозах человека.

Установлено, что клетки опухоли могут быть антигенами по отношению к организму, в котором они растут, и отторгнутыми им. Ученые вынуждены были допустить, что между клетками и иммунной системой организма существует такое же отношение, как между микробами или трансплантатом, генетически отличным от организма, и иммунным механизмом организма. Итак, мы подошли к вопросу: почему развивается опухоль, почему она не отторгается в момент трансформации первой клетки или с началом развития ее потомства?

Чтобы попытаться, хотя бы частично, ответить на эти вопросы не только с точки зрения патологии, но и фундаментальной биологии, необходимо изложить современную концепцию иммунного механизма многоклеточного организма, проанализировать возможные отношения между этим механизмом и клетками опухоли и попытаться объяснить, почему рак уклоняется от того, что Макфарлан Бёрнет назвал иммуннологическим надзором.

Наши современные знания об иммунном механизме начинаются с определения двух типов иммунитета. Один называется гуморальным, так как осуществляется антителами — молекулами высокой специфичности, циркулирующими в крови и других биологических жидкостях, что позволяет им распознавать антиген и взаимодействовать с ним. Когда-то эту форму иммунитета называли «гиперчувствительностью немедленного типа»: при введении в организм антигена, против которого он уже имел антитела вследствие прошлого контакта, между ними происходила немедленная биохимическая реакция с не менее быстрыми возможными несчастными случаями в клинике (типа анафилаксии, описанной Шарлем Рише в 1902 г.). В противоположность этому название «гиперчувствитель-

ность замедленного типа» дали такой реакции, которую сегодня называют клеточным иммунитетом, независимо от молекулярных механизмов, которые она запускает. Типичное ее проявление — реакция на антигены (например, туберкулин), которые при внутрикожном введении выражаются в виде уплотнения, легко определяемого на ощупь и видимого под микроскопом в форме скопления клеток. Эти узелки и скопления появляются только через два дня, откуда и название «замедленная», данное этой реакции.

Рассмотренные два типа реакций встречаются только у лиц, сенсибилизированных антигеном, т. е. «запомнивших» его с первой встречи. Можно передать способность реагирования сенсибилизированного лица другому лицу, никогда не имевшему встречи с антигеном, путем инъекции антител с сывороткой крови. Клеточный иммунитет можно передать только с лимфоцитами, как показали Ландштейнер и Чейз в 1924 г. Сейчас пользуются современными определениями и говорят о гуморальном и клеточном иммунитете.

Спустя 40 лет Миллеру удалось показать, что лимфоциты, участвующие в этих реакциях, делятся на две группы. Обе группы происходят из костного мозга, вырабатывающего клетки крови. Одна группа участвует в клеточном иммунитете. Эта ее функция обусловлена вилочковой железой (тимусом), скорее всего ее гормоном тимозином. Тимусзависимые лимфоциты принято обозначать буквой «Т». Другая группа лимфоцитов вырабатывает антитела; их функция обусловлена у птиц другой железой, которая в отличие от вилочковой железы расположена не в грудной клетке, а около клоаки и называется сумкой Фабрициуса. Функция этих не зависящих от тимуса лимфоцитов регулируется у млекопитающих самим костным мозгом (откуда их обозначение буквой «В» от английских слов bone marrow — костный мозг). И действительно, в костном мозге на поверхности таких лимфоцитов были найдены антитела. В-лимфоциты не только несут антитела на своей поверхности, но и выделяют их в биологические жидкости, трансформируясь при этом в плазмоциты (клетки, располагающие органеллами хранения и выделения — эргастоплазмой).

Хотя лимфоциты функционально образуются в костном мозге и тимусе соответственно, свои функции они осуществляют главным образом в лимфатических узлах,

селезенке и других периферических тканях. Впрочем, специалисты открыли в лимфатических узлах и селезенке зоны, где находятся Т- (Т-зависимые зоны) и В-лимфоциты (В-зависимые зоны).

В иммунных реакциях принимает участие еще одна группа белых клеток крови — моноциты. Они также образуются в костном мозге, циркулируют в крови и поступают в ткани, где осуществляют свои функции и где их называют гистиоцитами. Эти функции многочисленны, но наиболее характерные заключаются в фагоцитозе (от греческого *fagos* — пожирать). Моноциты поглощают и переваривают частицы, разрушенные антителами (лимфоцитами) или ими самими. Моноциты, осуществляющие фагоцитоз, называются макрофагами.

В- и Т-лимфоциты и моноциты представляют собой клетки с круглым или изогнутым ядром, которое в отличие от сегментоядерных лейкоцитов не разделено на доли, но этими тремя типами клеток не ограничивается число лейкоцитов, участвующих в иммунных реакциях. Есть четвертый тип, так называемые нулевые клетки. Они могут быть стволовыми клетками или клетками — предшественниками всех элементов крови, а также В-лимфоцитами или моноцитами, недостаточно дифференцированными, чтобы их можно было распознать.

Прежде чем рассмотреть роль каждой из этих клеток в реакциях, связанных со злокачественными опухолями, следует обобщить современные концепции, относящиеся к этим реакциям, и разновидности их основного действия. Т- и В-лимфоциты распознают антигены, «чужеродные» молекулы, в свободном состоянии или переносимые клетками. Последние могут происходить из клеток самого организма, как, например, клетки опухолей или клетки-мишени при аутоиммунных болезнях. Распознавание осуществляется участком на поверхности лимфоцитов, где находятся антитела или родственные им молекулы. Согласно теории клонов Бёрнета, организмы могли бы располагать таким количеством специфических лимфоцитов, сколько в природе существует антигенов. Каждый лимфоцит «ожидает» антиген, которому он «предназначен». Быть может, в организме больше лимфоцитов, чем антигенов, так как природа, как известно, не использует все свои возможности. Когда лимфоцит встречает «свой» антиген, он выходит из состояния покоя (G_0) и размножается, образуя поколения, или клон, который

должен действовать против этого антигена. В этих условиях лимфоцит превращается в крупную клетку, называемую иммунобластом. Она характеризуется богатством рибосом — микроскопических «заводов» по производству белков.

В-иммунобласты могут образовывать эргастоплазму — сумку, в которую, став плазмоцитами, они собирают молекулы производимых ими антител, подготовленные к выделению.

Строение антител в значительной мере изучено. Они содержат на одном из своих концов участок, которым прикрепляются к «своим» антигенам в процессе химической реакции, напоминающей описанную мной в связи с рассказом о строении ДНК и ее удвоении. Участок на другом конце антитела фиксирует белковую молекулу, циркулирующую в крови (так называемый комплемент). Комплемент убивает клетки, несущие антигены, но только в том случае, если антитела доставляют его непосредственно к клетке.

Функция Т-лимфоцитов полностью не выяснена. Т-иммунобласты после своего превращения способны убить клетки — носители антигенов. Как это происходит, еще не ясно, но, вероятно, связано с рецепторами антигена и самим антигеном. Кроме того, Т-лимфоциты производят и выделяют молекулы — лимфокины, которые выполняют различные функции: стимулируют размножение лимфоцитов, привлекают и удерживают их на поле битвы с антигенами, так же как макрофаги и другие сегментоядерные лейкоциты.

Т-лимфоциты делятся на категории, по крайней мере, функционально: одни совместно с В-лимфоцитами образуют антитела (такие лимфоциты называют хелперами — помощниками); другие тормозят размножение иммунобластов, когда их популяция достаточно восполнена, и тем самым ограничивают интенсивность и продолжительность иммунных реакций. Лимфоциты этой категории получили название Т-супрессоров.

Здесь речь идет о том, как организм ограничивает иммунные реакции в нужных пределах. Происходит процесс обратного действия, сдерживающий чрезмерную иммунную защиту. С позиций дарвинизма это объясняет, почему организм не исчезает из биосферы.

Клетки-супрессоры есть также в группе макрофагов. Последние долгое время рассматривались как вспомога-

тельные элементы иммунных реакций, поскольку их вмешательство не имеет антигенной специфичности. Брошенные в «бой» специфической реакцией лимфоцитов на антиген или дополнительной неспецифической стимуляцией («аdjоувантами иммунитета»), макрофаги могут вмешаться в борьбу против антигена, отличающегося от того, который специфически сенсибилизировал лимфоциты и запускал начальную реакцию.

Они активны на всех этапах иммунных реакций, концентрируя антиген для лимфоцитов, перерабатывая его в процессе частичного «переваривания», словно стремясь сделать его более приемлемым для этих клеток, и непосредственно участвуя в его разрушении или в разрушении клеток, несущих этот антиген.

Полагаю, что этими упрощенными объяснениями я в какой-то степени удовлетворил любопытство тех, кто интересуется проблемой иммунных реакций. В 1970 г. Макленнон и Перльман открыли другую категорию клеток — К-клетки (от английского слова *killer* — убийца), которые, вероятно, принадлежат к популяции нулевых клеток, так как не имеют признаков ни Т-, ни В-лимфоцитов. Возможно, они предшественники В-лимфоцитов или моноцитов. Распознают К-клетки только по функциональным проявлениям — способности разрушать антигенные клетки-мишени, несущие специфические антигены, без участия комплемента. Хотя К-клетки имеются и у неиммунизированных животных, они не проявляют себя, потому что их возможности воздействия полностью зависят от наличия клеток-мишеней, несущих антигены на определенном антигене.

Мы сейчас довольно далеки от весьма наивного представления об иммунитете, какое было у его первооткрывателей. И это должно настораживать тех, кто хотел бы оставить грядущим поколениям теорию, достойную теории относительности Эйнштейна и объясняющую механизм, обеспечивающий целостность организма.

ИММУННЫЙ НАДЗОР?

В книгах, подаренных нам сэром Макфарланом Бёрнетом, которые характеризуют его скорее как ученого-философа, говорится о том, что наш иммунный механизм подобно службе безопасности осуществляет в организме надзор за образованием злокачественных опухолей.

Но, хотя эта теория и может успокоить тех, кто чрезмерно боится этого заболевания, я не стану обсуждать ее умозрительно, ибо таким способом нельзя сколько-нибудь серьезно ставить биологические проблемы. Я задам только один вопрос, который может обсуждать ученый: как же при наличии такого механизма может возникнуть и развиться злокачественная опухоль?

При некоторых обстоятельствах опухоль, по своему генетическому строению совместимая с реципиентом, которому она привита или у которого вызвана канцерогенами, отторгается, ее клетки уничтожаются.

Несомненно, иммунные механизмы вмешиваются в процесс отторжения, так как угнетение этих механизмов (при удалении тимуса, введении иммунной сыворотки, направленной против лимфоцитов или химических веществ, которые мешают этим клеткам делиться, или при наличии наследственной аномалии иммунного механизма) повышает частоту приживления трансплантата или возникновения опухоли. Если же иммунизировать хозяина будущей опухоли клетками, несущими те же опухолевые антигены, что и она сама, или очищенными опухолевыми антигенами, частота приживления трансплантатов и возникновения опухолей уменьшится.

При подкожном введении животным или человеку препаратов из их собственных опухолей можно наблюдать реакцию гиперчувствительности замедленного типа (типа реакции Пирке или Манту, которая, как известно, выявляет иммунную чувствительность к туберкулину).

Микроскопическое исследование реактивного узелка в коже, возникшего на месте введения опухолевого препарата, а также опухолей на разных стадиях их развития позволяет обнаружить появление лимфоцитов, трансформировавшихся в иммунобласты и в дальнейшем в плазмциты и макрофаги. Впрочем, обнаружение большого количества лимфоцитов в злокачественной опухоли, например, молочной железы или при лимфогранулематозе служит признаком благоприятного течения болезни, и наоборот.

Способность устранения конкретной опухоли, имеющейся у животного, отторгавшего ее спонтанно, можно передать животному, которое на это не способно. Для этого последнему вводят либо сыворотку крови, т. е. антитела, либо, что гораздо эффективнее, лимфоциты (из лимфатических узлов или селезенки) первого животного.

Эти реакции можно воспроизвести в лабораторных условиях: изолированные лимфоциты способны убить опухолевые клетки, против которых они сенсибилизированы. Проиллюстрируем нашу мысль описанием эксперимента Хеллстрёмов (к сожалению, его воспроизводимость представляется несколько спорной): опухолевые клетки, выращенные в пробирке, образуют х колоний; смесь опухолевых клеток с лимфоцитами онкологических больных, взятыми в начале развития болезни, значительно уменьшает их число. Если в опухолевые клетки ввести радиоактивный изотоп, например, хром-51, то погибающие в ходе реакций клетки освобождают изотоп; последний измеряют счетчиками радиоактивности, что позволяет количественно определить токсическую способность лимфоцитов (это так называемый тест на лимфоцитотоксичность).

В реакциях отторжения, происходят ли они в организме онкологического больного или воспроизводятся в лабораторных условиях, участвуют все категории клеток: Т- и В-лимфоциты, К-клетки и макрофаги. Споры по поводу результатов вызваны различием природы опухолей, этапов их развития в момент изучения, используемых методов и техники.

Тот факт, что Т-лимфоциты при отторжении опухолей играют весомую роль, подтвержден высокой частотой возникновения злокачественных новообразований у животных (и у людей), лишенных тимуса. Животным чистых линий с популяцией лимфоцитов, из которой изъяты Т-лимфоциты, нельзя передать способность отторжения, которой обладают иммунизированные животные.

В-лимфоциты, превращаясь в плазмocyты, выделяют антитела, вызывающие гибель тех опухолевых клеток, против которых был иммунизирован донор. Эта реакция происходит только в присутствии комплемента. Антитела транспортируют комплемент к клетке — носителю антигена, по наличию которого они распознаются. Комплемент фиксируется на поверхности клетки-мишени. Реакция антиген — антитело приводит к гибели клетки в пробирке лишь в присутствии этого неспецифического яда. Однако в опытах на животных пассивная иммунизация путем введения антител редко приводит к замедлению роста опухоли.

В прошедшие десятилетия ученые отводили гуморальному иммунитету важную роль в отторжении клеток опу-

холи; сейчас, после периода известного равнодушия, антители вернули себе благосклонность исследователей.

Работы, относящиеся к клеточному иммунитету, показали, что не Т-, а К-клетки вызывают гибель опухолевых элементов. Эти К-клетки действуют только тогда, когда антители фиксированы на опухолевых элементах без комплемента.

Нам осталось рассмотреть роль макрофагов. Их обнаружение в опухолях считается благоприятным признаком, тогда как отсутствие, напротив, свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. При введении макрофагов, полученных от иммунизированных к опухоли животных, другим животным удастся наблюдать угнетение опухолевого роста. В тех случаях, когда макрофаги получены от доноров, сенсibilизированных против конкретной опухоли, они могут вызвать гибель клеток этой опухоли в пробирке.

Как было показано, описанное действие макрофагов специфично и может быть им передано иммунными лимфоцитами. Носитель этого феномена («вооружения») не установлен (тем более, что он может быть передан в равной степени как Т-, так и В-лимфоцитами). «Вооружение» это специфично только внешне — макрофаги с иммунными лимфоцитами против определенной опухоли способны вызвать гибель не только этой, но и других опухолей или клеток, несущих различные антигены.

Многие факторы могут если не вооружить (термин слишком конкретный), то, во всяком случае, активировать макрофаги, т. е. сделать их активными против всех чужеродных для данного организма клеток. Такая активация иммунных реакций происходит под воздействием некоторых микробов, а также сложных или простых молекул. Эти микробные тела и вещество получили название адъювантов иммунитета.

Как я уже упоминал, сенсibilизированные лейкоциты выделяют ряд факторов. Два основных из них подавляют (угнетающий фактор) и активируют (активирующий фактор) макрофаги. Итак, иммунный механизм обильно оснащен элементами — разрушителями клеток опухоли. Откуда же берутся сомнения относительно той или иной роли каждого из этих стражей порядка, роли, которую часто в разных лабораториях понимают по-разному? Основной довод можно объяснить экспериментальными различиями — разностью времени исследования роли раз-

личных клеток в развитии злокачественной опухоли. По мнению многих специалистов, активность Т-лимфоцитов и К-клеток проявляется лишь в начале развития опухоли и исчезает, как только опухоль достигает определенного объема. После ее удаления активность может вновь возникнуть. Как установлено, это действительно происходит в периоды максимального действия К-клеток. Макрофаги также действуют, но только в те же фазы, что и другие клетки. Это означает, что существует механизм, который в определенный момент эволюции опухоли может помешать иммунным реакциям ее разрушить.

Неоднократно делались попытки объяснить, почему опухоль, появившаяся у человека или лабораторного животного, растет до его гибели вопреки «силам безопасности», состоящим, по меньшей мере, из четырех типов клеток и гуморальных факторов. Очевидно, «силы безопасности» организма могут быть опрокинуты, стоит клеткам опухоли достигнуть достаточной численности. Этот иммунный паралич объясняется различными причинами.

В определенные моменты развития опухоли появляются клетки-супрессоры, макрофаги и Т-лимфоциты, тормозящие размножение клеток-убийц или продуцентов антител. Эти клетки обычно регулируют иммунитет в соответствии с процессами обратного действия, о которых говорилось выше. В данном случае они угнетают реакцию против опухоли и тем самым облегчают ее рост.

Приводились и другие причины. Некоторые из них связаны с собственно клетками опухоли. Их поверхность окружена гликозаминогликанами и образует гликокаликс — комплекс, который может скрывать опухолевые антигены. Последние под влиянием антител могут изменяться. После реакции с антителами антигены мигрируют и собираются на одном полюсе клетки, образуя «колпак»; комплексы антиген — антитело, из которых состоит этот «колпак», поглощаются самой клеткой (явление эндоцитоза), которая таким образом какое-то время лишена антигенов, а следовательно, не распознается иммунным механизмом.

Количество антигенов на поверхности клеток опухоли варьирует. Сильные антигены чувствительнее к иммунным реакциям в отличие от слабых. Не удивительно, что последние оказываются предметом отбора, а это делает опухоль все более устойчивой к иммунным воздействиям.

Сейчас внимание иммунологов особо привлекает бло-

кировка иммунных реакций. Этот феномен можно продемонстрировать следующей постановкой описанного выше опыта Хельстрёмов. Берут три сосуда. В каждом из них выращивают культуру клеток опухоли, взятых от животных-доноров. В первый сосуд добавляют лимфоциты того же животного, во второй — его лимфоциты и сыворотку крови, взятые в момент наибольшей прогрессии опухоли, когда она кажется вышедшей из-под иммунного контроля. В третьем сосуде содержится культура клеток без добавок. При подсчете колоний клеток оказывается, что во втором и третьем сосудах рост клеток опухоли идет с одинаковой интенсивностью, тогда как в первом сосуде, куда были добавлены только лимфоциты донора, этот рост не столь интенсивен. Следовательно, сыворотка крови донора блокирует сдерживающее рост действие лимфоцитов.

Этот опыт, хотя он и не был повторен во всех лабораториях, послужил толчком к многочисленным исследованиям феномена блокировки иммунных реакций одним или несколькими факторами сыворотки с использованием других методов и техники.

Прежде всего ученых интересовал вопрос, имеются ли в сыворотке крови особые антитела, которые способны фиксироваться на антигенах клеток опухоли без комплемента (из-за того, что их строение неполное). Тем самым, по мнению Вуазена, они маскируют антигены, не вызывая их гибели, и блокируют реакции распознавания, а значит, и иммунные реакции.

Вслед за этим иммунологи предположили наличие в сыворотке антигена клетки опухоли, оторвавшегося от опухолевых клеток и циркулирующего в растворимой форме: он встречает лимфоцит, фиксируется на локусе распознавания, который таким образом блокируется; это-то и мешает распознать антигены клеток опухоли и выявлять эти клетки.

Сегодня ученые все чаще обращаются к комплексам антиген — антитело, которые формируются в сыворотке и которые, как показал Болдуин, блокируют клетки-мишени.

Описанный феномен чрезвычайно важен: очевидно, чем больше объем опухоли, тем больше опухолевых антигенов, свободных или связанных, содержится в сыворотке крови. Если это действительно так, следует попытаться уменьшить объем опухоли в любом периоде ее

развития. В эксперименте наблюдали, как после удаления опухоли и иммунной стимуляции (об этом подробнее говорится в главе об иммунотерапии) в крови появляется «деблокирующий» фактор, способный специфически нейтрализовать блокирующий фактор. Вероятно, это попросту антитела.

Думаю, что из всего сказанного понятно: феномен и механизм иммунитета не служат просто и всегда на пользу онкологическим больным. Они проявляют свое действие двояко: одно неблагоприятно для опухоли, другое, противоположное, угнетает первое и тем самым облегчает ее рост. Образно иммунный механизм можно представить в виде весов с двумя чашами: на одной — антирак, на другой — прорак.

Первоначально чаша-антирак представлялась в виде носителя Т-лимфоцитов и цитотоксических антител, тогда как чаша-прорак содержала факторы, способствующие активности блокирующих элементов. Затем чаша-антирак обогатилась макрофагами, действующими специфически («вооруженные» макрофаги) или неспецифически («активированные» макрофаги), и К-клетками, которые действуют только в присутствии специфических антител на клетки-мишени. В свою очередь, чаша-прорак пополнилась клетками-супрессорами. Кроме того, как выяснилось, блокирующие факторы, по-видимому, состоят из растворимых антител или комплексов антиген — антитело, а не из свободных антител.

Понятие иммунного «баланса», по сути дела, подводит итог наблюдениям, проведенным в ходе лабораторных экспериментов с клетками. Результаты исследований, ведущихся непосредственно на животных — носителях опухолей и даже на онкологических больных, при всей своей недостаточной ясности и трудности воспроизведения, как можно полагать, подтверждают феномен блокировки иммунных реакций.

Значения этого и других феноменов, которые позволяют развиваться злокачественным опухолям и могут быть рассмотрены как признаки «поражения» организма, выходят за пределы проблем злокачественного роста и касаются иных проблем. К ним относятся: во-первых, отсутствие постоянной и непрерывной аутоиммунизации. (Антигены индивида, циркулируя в его крови, вероятно, блокируют его собственные лимфоциты.) Во-вторых, отсутствие реакции беременной женщины на свой плод и

плаценту, которые, неся антигены отца в таком же количестве, как и матери, казалось, должны были бы вызвать иммунные реакции отторжения плаценты и плода как несовместимые трансплантаты. Можно считать, что антигены отца, циркулируя в крови матери, блокируют ее лимфоциты.

В этой связи мне хотелось бы отметить весомый вклад онкологии в ту часть иммунологии, которая, в числе прочих, изучает такие проблемы, как сохранение целостности организма и плода в утробе матери.

УСКОЛЬЗАНИЕ ИЗ-ПОД НАДЗОРА

Но хотя сегодня онкологи лучше понимают, почему вопреки иммунному механизму, препятствующему росту, развиваются опухоли, они не объясняют их появление.

В гл. 2 мы говорили о трансформированной клетке, которая несет антигены опухоли. Теперь, после знакомства с иммунным механизмом, мы знаем, что он может распознать клетки опухоли, так как они содержат антигены. Установлено, что в опытах на мышах с перевивными опухолями в большинстве случаев иммунные механизмы способны разрушить только 20 клеток опухоли. Следовательно, проблема заключается в понимании того, как самые первые трансформированные клетки избегают иммунных воздействий, которым Бёрнет приписал миссию «надзора».

Несколько лет назад ученые вновь обратились к феномену, описанному Брентом, Биллингэмом и Медавара. Речь идет об иммунологической толерантности. При введении чужеродных клеток новорожденным животным последние их сохраняли, тогда как взрослые животные отторгали. Это позволило сделать вывод, что антигены, рано введенные индивиду, распознаются им как собственные и не вызывают иммунных реакций. Ссылаясь на то, что при спонтанных опухолях молочной железы или лейкозе мышей вирус передается вертикально от родителей к детям, сторонники теории иммунологической толерантности так объясняют отсутствие реакции отторжения: антигены вируса распознаны как «свои», и поэтому их не отторгали. Но гипотеза иммунологической толерантности не объясняет, почему мыши не отторгают первые поколения лейкозных клеток, которые появляются в результате трансформации здоровых клеток вирусом. Возникает во-

прос: не являются ли антигены опухолей, вызванных вирусами, только вирусными антигенами? Это опровергают опыты, поставленные нами совместно с Дорэ: мыши линии AKR, 90% которых поражается в возрасте 5—10 мес. спонтанным лейкозом, отторгают клетки этой опухоли, если их пересадить перед началом болезни. Как удалось показать, в отношении этих клеток мыши проявляют иммунные реакции. Тем самым отпадает роль, которую Медавар приписывал толерантности, имея в виду, что она позволяет клеткам спонтанных опухолей «ускользнуть» от иммунных реакций.

В качестве альтернативы выдвигается гипотеза иммунной недостаточности. В организме имеются места, где реакции осуществляются медленно, слабо — короче, практически отсутствуют. Кроме того, в костном мозге некоторых линий мышей мало или почти нет Т-лимфоцитов. Это частично объясняет, почему лейкозы, злокачественные опухоли костного мозга, являются сразу диссеминированными. Злокачественные опухоли значительно чаще встречаются у лиц, страдающих иммунной недостаточностью, у стариков и у больных, которых лечили иммунодепрессивными препаратами (риск появления ретикулосаркомы в 350 раз выше у лиц с пересаженными почками, чем у здоровых людей). Большинство канцерогенов сами по себе иммуносупрессоры, будь то физические (ультрафиолетовые лучи), химические (как показано на примере курения табака) или вирусные (совместно с Шнейдером мы наблюдали угнетение реакций отторжения после введения канцерогенных вирусов; аналогичное действие проявляют и неканцерогенные вирусы). Как недавно заметил Мюнстер, даже простая травма способна временно подавить иммунный ответ. Причин временного или постоянного подавления иммунитета достаточно, чтобы объяснить, почему клетки злокачественной опухоли избегают иммунной реакции и растут. Удивительно не то, почему 30% людей когда-нибудь заболеют раком, а то, почему им заболеют не все. Впрочем, не исключено, что, доживи мы до 120 лет и не более другими болезнями, мы все были бы поражены злокачественными опухолями.

Итак, как мы могли убедиться, злокачественное перерождение клеток — вполне естественный жизненный процесс, однако проявляется он далеко не у всех.

Рак — одно из явлений наиболее естественных, так как в наименее искусственных условиях жизни присутст-

вуют агенты, которые трансформируют нормальную клетку в раковую, а также агенты и факторы, которые вызывают иммуносупрессию постоянную (возраст) или временную (вирусные инфекции, травматизм, воздействие ультрафиолетовых лучей Солнца), позволяя потомству этой клетки достигнуть числа, за пределом которого иммунные реакции не могут их подавить.

Многие ученые приравнивают иммунные реакции к защите против злокачественных новообразований, некоторые же говорят о «надзоре». На самом деле это тот же механизм, который обеспечивает принятие или отторжение нескольких опухолевых клеток, позволяет матери «терпеть» плод. Вероятно, по этой же причине не отторгаются здоровые клетки, которые приобретают антигенность за счет РНК-вируса и становятся чужеродными для лимфоцитов. Природа не руководствуется целесообразностью, иначе она располагала бы двумя механизмами: одним — для сохранения полезного, другим — для удаления вредного.

Это понятие иллюстрируется не только учением об «инфекционном» иммунитете, но и учением об иммунитете, который я назвал «неинфекционным»: если наш организм способен разрушить химические канцерогены, то он в состоянии сам создать их из неканцерогенных веществ с помощью микробов кишечника или в своих собственных клетках.

Если рак — вполне естественный процесс, то природа все же оставила человеку возможность влиять на этот процесс. Познав суть явлений, трансформирующих здоровые клетки в злокачественные, человек способен сделать их более редкими. Зная о двух чашах иммунных весов, он давит на ту, которая неблагоприятна для рака. В гл. 9 и 10 я более подробно остановлюсь на понятиях иммунопрофилактики и иммунотерапии. К сожалению, человек способен и на другое: своей деятельностью и поведением он повышает естественный риск и добавляет к нему риск искусственный. Сегодня он больше увеличивает риск заболевания злокачественными опухолями, чем уменьшает его. Это тем более важно помнить, что причиной возникновения если не всех, то многих видов опухолей, весьма вероятно, является несколько агентов и/или факторов.

ОПАСНЫЙ ПЕРЕКРЕСТОК

Риск складывается из совместных действий человека и природы.

И. Бартон и К. Хьюитт

Существует множество причин появления злокачественных опухолей. В этом нас убеждает многое: и наличие различных веществ и факторов, вызывающих рак или способствующих его развитию, и знание тонких механизмов превращения нормальной клетки в раковую и того факта, что ее потомство ускользает от контролирующих сил, обеспечивающих гомеостаз за счет торможения размножения или разрушения клеток. Позвоительно даже спросить, не являются ли всегда необходимыми, по меньшей мере, два фактора: один, действующий на стадии трансформации, другой — на стадии роста патологического клона? Правда, некоторые факторы действуют на обеих стадиях канцерогенеза. Есть, однако, вещества, которые в зависимости от некоторых особенностей злокачественной опухоли или ее носителя могут либо стимулировать, либо тормозить этот процесс. И наконец, известны такие вещества и факторы, которые действуют опосредованно, «бросая в игру» другие активные вещества.

Экспериментальные исследования в области онкологии богаты примерами, иллюстрирующими эти положения.

О МНОГООБРАЗИИ ПРИЧИН РАКА

Тотальное ионизирующее облучение мыши линии C57Bl вызвало у нее лейкоз, который Гросс, Латорже и Дюплан сумели передать животным той же линии с помощью вируса, выделенного из опухолевой ткани. Здесь мы видим действие трех факторов: канцерогенного фактора трансформации — облучения (однако в данном случае он действует опосредованно; лейкоз не

возникает, если тимус защитить от облучения); второго фактора трансформации — вируса, активированного радиацией, и иммунной недостаточностью (лейкоз вызывается только в том случае, если поврежден тимус — основной орган противоопухолевого иммунитета); и наконец, генетического фактора.

Иджел, воздействуя на мышей определенной линии сразу после их рождения одним из углеводов (метил-холантеном) и другими канцерогенами, наблюдал появление лимфосарком (опухолей, родственных лейкозам). В клетках лимфосарком установлены маркеры РНК-вируса, близкого вирусу Гросса, вызывающему спонтанный лейкоз у мышей. Следовательно, химический канцероген может действовать подобно облучению, активируя вирус. В то же время известно, что он подавляет иммунные реакции.

Спонтанная опухоль молочных желез у мышей появляется только под воздействием половых гормонов самок линии СЗН, носительниц РНК-вируса, передаваемого с молоком. Спонтанный лейкоз у мышей, вызываемый вирусом Гросса, возникает только у мышей линии АКР; он может быть передан этим вирусом исключительно новорожденным животным и при очень строгих генетических условиях. Таким образом, здесь мы сталкиваемся с участием вируса, генетического фактора и иммунитета; впрочем, два последних фактора связаны между собой; как было показано, в данных опытах сопротивляемость лейкозу проявляется в такой форме, как если бы она зависела от гена Ig, от которого зависит иммунная сопротивляемость организма.

Я уже упоминал в гл. 3, что в эксперименте рак кожи можно вызвать с помощью такого классического канцерогена, как углеводород, применяя его в дозах ниже пороговых, но только в том случае, когда применению канцерогена предшествует нанесение на кожу кротонowego масла. Вещества, способствующие проявлению канцерогенных свойств других веществ, называют «коканцерогенами».

О МНОГООБРАЗИИ УСЛОВИЙ

Именно по указанным причинам суммарный эффект нескольких канцерогенных веществ, с которыми контактировал человек, трудно предвидеть даже тогда, когда

имеются достоверные сведения о риске, связанном с попаданием в организм каждого из этих канцерогенов в отдельности. Один канцероген может привести к образованию фермента, способного разрушить другой, что делает комбинацию из этих двух канцерогенов менее опасной, чем действие одного. Понятна трудность, с которой сталкиваются ученые при выделении многочисленных дополнительных факторов риска в результате сильного загрязнения внешней среды промышленными отходами. Значительному возрастанию риска способствует также одновременное действие нескольких канцерогенных веществ, каждое из которых находится в неопасных количествах, но совокупность их воздействий для некоторых объектов оказывается канцерогенной.

Следовательно, как только выявляется корреляция частоты рака с какой-то, казалось бы, случайной причиной, следует попытаться выяснить, что же в действительности происходит.

Я остановлюсь на таких условиях, которые, как доказано, способствуют возникновению некоторых форм рака у человека, но в которых трудно установить долю участия известных канцерогенных веществ и факторов, их разнообразие, а также возможность вмешательства неизвестных компонентов.

Определена география злокачественных опухолей, превосходно представленная для злокачественных болезней крови в книге Жана Бернара и Рюффие «Географическая гематология». Семейство опухолей, о котором у нас больше всего географических и эпидемиологических данных, — это рак пищеварительного тракта и наиболее интересная его форма — рак желудка. Частота последнего превышает частоту рака легкого у мужчин в Чили, Японии, Норвегии, Португалии и Швеции и злокачественных опухолей молочной железы у женщин в Чили, Японии, Австралии, Финляндии, ФРГ, Италии и Португалии.

География дает сведения только в рамках современности, и эпидемиологи с радостью сообщают, что частота этой формы рака за два последних десятилетия уменьшилась во всех перечисленных странах, кроме Португалии, а в Северной Европе снизилась вдвое.

География рака информативна не только в масштабах планеты: в масштабе Франции она позволяет раскрыть различную частоту рака по департаментам.

Различия между региональными единицами внутри одной страны могут относиться к смертности от отдельных форм рака, как, например, рака желудка в Японии. При региональном изучении легче выделить вещества и факторы, интенсивность проявления которых соответствует частоте опухолей. Именно таким образом Такагаши удалось заметить, что в районах Японии с высокой заболеваемостью раком желудка нарушена пропорциональность содержания кальция и сульфатов в речной воде и наблюдается продолжительная солнечная активность. Ученый предположил, что сульфаты, содержащиеся в пище, способствуют развитию гастрита, возможного предракового заболевания. Между тем, избыток кальция (под влиянием инсоляции в коже образуется витамин D, который адсорбирует кальций) ведет к повышению проницаемости капилляров. Это, в свою очередь, благоприятствует миграции в организме опухолевых клеток с образованием отдаленных метастазов.

Различия в заболеваемости населения злокачественными опухолями в зависимости от географического положения региона — типичный пример разнообразия условий, ведущих к развитию рака. При этом возникает больше проблем, чем удастся решить. Это положение можно проиллюстрировать многочисленными примерами. Наиболее интересными из них являются географические данные о заболеваемости раком предстательной железы. По сравнению со средними цифрами частоты поражения этим видом рака населения земного шара в графстве Аламеда (США) заболеваемость среди негров больше в 65 раз, а среди белых в 38 раз; заболеваемость эмигрантов из Ибадана в 9,7 раза, а японцев, живущих в Оксфорде (Великобритания), в 3,2 раза выше средней. Негры—выходцы из Калифорнии болеют в 72 раза чаще, а среди белых уроженцев тех же мест заболеваемость в 48 раз превышает установленные средние цифры. Эмигранты из Мексики в 32 раза и японцы, проживающие в Лос-Анджелесе, в 14 раз чаще болеют раком предстательной железы. Такие сравнительные данные позволяют судить о роли социальных, генетических и экологических факторов канцерогенеза.

Сопоставление частоты заболеваемости раком у городских и сельских жителей — естественный объект пристального внимания исследователей. Особенно это относится к раку органов дыхания, как, впрочем, и

к другим локализациям рака. Так, например, согласно американским данным, отношение заболеваемости среди горожан и жителей сел составляет у мужчин: 3,08 для злокачественных опухолей пищевода, 2,96 — гортани, 2,88 — полости рта, 2,71 — прямой кишки, 2,17 — глотки, 2,10 — мочевого пузыря, 1,97 — толстой кишки, 1,89 легких, 1,77 — молочной железы, 1,56 — для злокачественных опухолей всех прочих локализаций и 0,29 рака губы, 0,65 — истинного рака кожи, 0,87 — меланомы, 1,0 — рака матки.

Отсюда понятно, что загрязнение воздуха — фактор, принимаемый во внимание в таких исследованиях в первую очередь, — будет конкурировать с другими факторами, в частности с курением, инсоляцией, социально-экономическими условиями (среди которых большое значение имеет качество медицинской помощи, заключающееся не только в ранней диагностике и профилактике, но и в точности регистрации причин смертности).

Социология рака, как и его география, представляет большой интерес для эпидемиологии. Социальный уровень населения, выражаемый отношением, средняя мировая величина которого равна 1, коррелирует с частотой почти всех злокачественных опухолей: так, например, среди населения с высоким уровнем жизни особенно часто встречаются рак прямой кишки (отношение 2,13), щитовидной железы (1,72), толстой кишки (1,67), мочевого пузыря (1,67), эндокринных желез (1,59), почки (1,49), лейкозы (1,11); реже распространены рак кожи (0,53), губы (0,81), саркома костей (0,81), рак слюнных желез (0,83).

Для всех перечисленных локализаций рака известен целый ряд благоприятных и неблагоприятных веществ и факторов, которые, как я уже подчеркивал, могут не только дополнять друг друга, но и взаимно усиливать действие каждого. Такое взаимодействие для определенного вида рака может привести к значительным отличиям средних цифр заболеваемости, поскольку полностью или частично вступают в силу дополнительные положительные или отрицательные воздействия. Так, если частота рака шейки матки в США составляет 17,1 на 100 000 белых американок, то у евреек — жительниц США она снижается до 4,7, у негритянок поднимается до 53,6, а у пуэрториканок доходит до 109,8. Конечно, при этом крайне трудно установить, что сыграло решающую роль:

ранние половые сношения, число беременностей, инфекции (особенно вирусом герпеса), недостаток гигиенических мер или физиологическая (в частности, гормональная) и генетическая конституции.

Другая, не менее волнующая проблема — семейный риск. Недавние наблюдения американца Линча показали следующее. Если в семье был один, пораженный раком, то эта болезнь развивается у 8,9% членов семьи, а в семьях, насчитывающих двух или трех больных, — соответственно 16,2 и 27,4%. В предыдущих главах мы говорили о многих факторах, подлежащих анализу: это генетика, вертикальная и горизонтальная передача агентов совместного действия, совокупность социально-экологических факторов. В анкете, подлежащей анализу, ни одним из них нельзя пренебрегать, даже теми, к которым кое-кто относится скептически. Например, представители психосоматики — области, недостаточно признанной медициной — без всяких колебаний приписывают происхождение соматических болезней, в том числе рака, психическим травмам.

Куперник подходит к этой проблеме с четырех позиций, соответствующих основным современным тенденциям психологии. В своей книге «Биопатия рака» Райх, один из наиболее интересных последователей Фрейда, как и следовало ожидать, усматривает причину возникновения рака в половых отношениях, точнее, в недостатке функций последних. Он пишет: «Отстранение от естественных половых функций развивает у будущих раковых больных общую покорность характера». Эта концепция, сколь бы никчемной она ни казалась, не лишена тем не менее экспериментальной основы: частота поражения лейкозом у мышей линии AKR снижается с 90% (если животные изолированы) до 25% (если они помещены в клетки из расчета две самки на одного самца). Кто хочет, извлечет из этого урок. Жаль, что Райх не знал этих данных и что психологи не изучают эндокринные и иммунные последствия половой неудовлетворенности.

Второе положение психосоматиков заключается в том, что они стараются отыскать отклонения, которые замечались в детстве и могут быть более частыми у будущих раковых больных. Киссен утверждает на примере лиц, пораженных раком легкого, что он нашел в их анамнезе различные расстройства: анурез, фобии, заикание, раздражительность; у них особенно часто проис-

ходили конфликты с родителями. Лица, которым предначертано заболеть раком, в меньшей степени, чем другие, способны выразить враждебность; у них это чувство якобы подавлено. Желаящих убедиться в существовании подобных корреляций можно отослать к объективным статистическим исследованиям и к иммунологическому и гормональному анализу.

Третье положение заключается в том, что такие больные особое внимание уделяют не событиям далекого прошлого, а свежим случаям. Как говорит Эймеэ, «хорошо известно, что клинический расцвет рака очень часто следует за душевной травмой — смертью близких, тяжелой ссорой, потерей работы или лишением любимого занятия. Такого рода травмы в основном случаются за полгода-год до появления рака. Частота случаев, когда раку предшествует душевная травма, превышает законы случайности. Депрессия и рак связаны между собой». Это утверждение не подкреплено никакими сколько-нибудь приемлемыми статистическими исследованиями и потому в высшей степени гипотетично. Я могу лишь пригласить учеников Эймеэ подвергнуть гипотезу эпидемиологическому анкетированию, контролируемому профессиональными статистиками.

Ну а что можно сказать о том, что на всех языках называется стрессом? Райли, предохраняя мышей так называемых чистых линий, у 75% которых предопределено развитие опухолей молочной железы до 400-го дня жизни, от раздражающих факторов окружающей среды (шум, физические воздействия), снизил частоту рака до 15% и задержал его на 200 дней у оставшихся 60% мышей.

Шуллер показал, что стресс имеет определенный материальный субстрат в виде продукции веществ, обеспечивающих передачу нервных импульсов тканям (нейромедиаторов), повышенного выделения гормонов гипофиза и как следствие этого усиленной секреции гормонов щитовидной железы и надпочечника. А ведь нейромедиаторы и указанные гормоны влияют на иммунные реакции! Ольга Халле-Панненко в моей лаборатории показала, что некоторые второстепенные факторы внешней среды значительно затормаживают реакции мышей, выращенных в вивариях.

Соображения относительно роли пола, о которых я упоминал выше, частично могут быть связаны с отли-

чиями, которые отмечают в частоте различных типов рака, в том числе не являющихся гормональнозависимыми. Разумеется, многочисленные факторы, предположительно влияющие в различной степени на тип рака, меняются соответственно конкретной конституции. Вполне очевидно, что рост заболеваемости раком с возрастом — результат воздействия целого ряда причин; с возрастом происходит накопление канцерогенных агентов, предраковых повреждений и в то же время ослабевают иммунные реакции.

Наконец, множественностью причин, вне всякого сомнения, объясняется изменение частоты разных типов рака во времени: в одних случаях эта частота увеличивается, в других уменьшается; к тому же вариации различаются по полу и другим параметрам. Совокупность действующих факторов должна стать таким же объектом изучения, как и каждый канцерогенный фактор в отдельности. Это позволит уточнить не только список физических и химических канцерогенов, но и условия, в которых они воздействуют на население. Такие исследования позволяют оценить риск поражения злокачественными опухолями будущих поколений. В противном случае можно опасаться, что если не удастся достигнуть прогресса в лечении и профилактике, то к 2000 году от рака умрет каждый третий человек.

ПРОФИЛАКТИКА

Непредсказуемость и мощь природы таят в себе риск. В мире возрастающего хаоса человек должен преодолеть и риск, и самого себя.

Р. В. Кейтс

Сегодня профилактика в чести, хотя она всего лишь новая ипостась гигиены. Гигиена же давно утратила иллюзии, ибо привычки и традиции сильнее гигиенических рекомендаций. Египтяне имеют возможность полностью ликвидировать рак, связанный с бильгарциозом (шистосоматозом). Для этого надо только перестать перед молитвой мыть руки в ручейках, кишящих червями, вызывающими бильгарциоз. Однако пока все идет по-старому.

Вакцинация оказалась единственной эффективной мерой против таких страшных заболеваний, как оспа и туберкулез. Следовательно, решили ученые, для борьбы с раком нужно искать одну или несколько вакцин. Такая мысль не лишена оснований, но сегодня мы еще далеки от ее воплощения в жизнь.

Стоит ли нам, разочарованным неудачами профилактики гриппа, гепатита, венерических заболеваний, отказаться от попыток устранить канцерогенные факторы, по крайней мере те из них, которые точно установлены и вызывают каждую четвертую злокачественную опухоль? До сих пор попытки оказались безрезультатными, если не считать тех, что касались особой части населения — врачей. Причина неудачи кроется в глубокой интеграции факторов, вызывающих рак: в нас самих, в нашей пище, в окружающей нас среде, в нашем поведении и особенно в полиэтиологическом происхождении большинства злокачественных опухолей.

Но если для того чтобы начать, можно не питать особых надежд, то нужно иметь хотя бы информацию. В гл. 3—5 и 7 я называл главные канцерогенные вещества и факторы, которые на первый взгляд кажутся «неуловимыми». Я бы хотел подробнее остановиться на них и их

носителях; это позволит яснее увидеть цели, к которым может быть направлено практическое наступление, а также возможности такого наступления и его пределы.

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И РАК

Очень мало злокачественных опухолей представляют собой явно наследственные заболевания; к их числу относится ретинобластома, о которой речь шла выше. Чаше всего наследуются некоторые предраковые состояния (их описания можно найти в специальных работах). Это могут быть доброкачественные опухоли, как правило, превращающиеся в злокачественные (как в случае семейного полипозного ректоколита).

В приведенных примерах передача осуществляется по типу доминантной аутосомии, т. е. риск заболевания раком высок в потомстве и среди братьев и сестер больных, страдающих данным заболеванием. Бесспорно, члены семей — носители соответствующих генов — должны быть предупреждены о риске и с самого раннего возраста подвергаться регулярным профилактическим осмотрам. Не исключено, что кое-кто из них сочтет целесообразным отказаться от возможности иметь детей.

Несомненно, идентичный близнец ракового больного с высоким риском быть носителем той же болезни должен систематически обследоваться для выявления возможного рака или предракового состояния.

Я уже писал о высокой частоте рака молочной железы у женщин секты парсов, живущих в Индии, и о достаточно высокой частоте этого заболевания в так называемых «раковых семьях». В обоих случаях ввиду высокого риска заболевания раком среди членов подобных семей следует категорически возражать против браков с целью иметь детей между близкими родственниками.

Члены семей с высоким риском рака должны, конечно, быть предупреждены о том, что им необходимо подвергаться осмотрам для диагностики предраковых и раковых заболеваний и проходить профилактику, невзирая на маловероятность успеха.

Хромосомные аномалии наследуются далеко не всегда. И все же создается впечатление, что большинство таких аномалий может способствовать злокачественному росту независимо от того, являются ли они унаследованными и встречаются во всех клетках организма или приобре-

тены и обнаруживаются в ограниченном количестве клеточных популяций. В качестве примера сошлемся на филадельфийскую хромосому, обнаруженную у больных хроническим миелоидным лейкозом.

Появлению рака часто способствуют также другие генетические нарушения. Например, заболевание, известное под названием гемигипертрофии, сопровождается различными опухолями почки, надпочечника, печени; у больных опухолью почки Вилмса нередко обнаруживают несколько врожденных аномалий. В таких случаях кое-кто склонен позволить умереть новорожденным с подобными расстройствами ¹.

Во Франции получил распространение метод выявления хромосомных аномалий с помощью пренатальной (до рождения) диагностики и взятия пробы амниотической жидкости из матки путем отсасывания, с тем чтобы при необходимости прервать беременность.

ПРЕДРАК

Некоторые патологические состояния называют предраковыми, поскольку они часто превращаются в злокачественные опухоли. Это касается самых различных органов и тканей, кожи, молочной железы, органов пищеварительного тракта и мочевыводящей системы, женских половых органов, костной системы.

Хотя некоторые предраковые состояния являются доброкачественными опухолями, это не означает, что все доброкачественные опухоли относятся к предраковым: многие из них не представляют никакой опасности. Другие же (например, фиброаденомы молочной железы, родимые пятна) могут переродиться в злокачественные опухоли, и, хотя такая возможность невелика, все же она достаточна для оправдания очень внимательного наблюдения за доброкачественными опухолями, а иногда и для их удаления.

Разумеется, предупреждение злокачественного перерождения доброкачественных опухолей — долг каждо-

¹ Советские медики категорически отвергают такую точку зрения. Усилиями выдающихся детских хирургов нашей страны (С. Я. Долецкий, В. И. Бураковский, Ю. Ф. Исаков, Г. А. Баиров и многие др.) многим тысячам детей с врожденными пороками возвращена возможность не только выжить, но вырасти нормальными и трудоспособными людьми. — *Прим. ред.*

го врача. Иногда наличие таких опухолей очевидно, и они должны находиться под неослабным наблюдением; как правило, их следует удалить (если они операбельны). В остальных случаях выявление доброкачественных опухолей представляет для врача тот же интерес, что и выявление злокачественных опухолей.

ИНФЕКЦИИ И РАК

Заражение шейки матки, в частности, вирусом полового герпеса, способствует развитию рака этого органа. Поэтому необходимо раз в два года проверять женщин на наличие этой инфекции и подвергать больных эффективному лечению.

Многие другие инфекции или хронические паразитозы играют аналогичную роль в развитии других злокачественных опухолей. Уже упоминалось о гепатите В как об источнике рака печени: вызывающий его вирус передается при переливании крови, поэтому переливание крови следует производить только по абсолютным показаниям.

Любая хроническая инфекция подготавливает почву для рака — от сифилитического глоссита, способствующего развитию злокачественных опухолей языка, до хронического бронхита, способствующего развитию рака легкого. По этой причине всякая хроническая инфекция должна быть полностью вылечена.

Я упоминал среди паразитарных заболеваний бильгарциоз как причину более 70% случаев рака мочевого пузыря в Египте. Здесь первой необходимой мерой послужило бы предписание, освобождающее верующих от омовения рук и ног перед молитвой, по крайней мере, в ручьях, кишущих червями — распространителями болезни. Я отмечал также, что, как предполагают, малярия способствует индуцирующей роли вируса Эпштейна-Барр в развитии лимфомы Беркитта у африканцев. Не сомневаюсь, что ООН могла бы взять на себя миссию полной ликвидации этих паразитарных заболеваний.

Часто под воспалениями имеют в виду состояния, этиология и даже механизмы развития которых еще полностью не ясны, но микроскопическая картина сходна с инфекционными заболеваниями. Иногда упоминают об аутоиммунных болезнях, но, как мы видели в гл. 4, в этих случаях реакции направлены не против антиге-

нов индивида, а против антигенов, выработанных в его клетках вирусами, которые мы не в состоянии пока идентифицировать (в частности, так называемыми эндогенными вирусами). Так или иначе, эти нарушения являются предраковыми. К ним относятся: так называемые атрофические гастриты, возникающие, предположительно, в ответ на действия антител, направленных против некоторых тканей желудка, и повышающие риск развития рака этого органа; некоторые энтериты («локальные»), увеличивающие частоту развития злокачественных опухолей кишечника; некоторые циррозы печени, предрасполагающие к гепатоме; некоторые инфекционные поражения поджелудочной железы, которые также повышают частоту развития опухолей в этом органе.

Полагают, что опухоль Беркитта развивается при малярии как следствие хронической иммунной реакции против плазмодиев: ведь эта опухоль не что иное, как «рак» лимфоцитов, клеток, ответственных за иммунные реакции. В результате этой реакции происходит усиленное деление лимфоцитов по сравнению с нормой, а мы уже говорили, что клетки во время деления могут оказаться хорошей мишенью для действия канцерогенных агентов.

Высказываются также предположения, что изменения некоторых органов и тканей, возникающие в результате аутоиммунных реакций или при патологии, способствуют развитию злокачественных опухолей.

Профилактика злокачественных опухолей, осложняющих паразитарные, инфекционные заболевания, воспаления и иммунные нарушения (что подкрепляет старую теорию «раздражения» Вирхова), должна заключаться в специфическом лечении инфекций и паразитарных болезней или в неспецифическом иммунодепрессивном лечении состояний, расцененных как аутоиммунные. Эффективна только ранняя профилактика. Следовательно, очень важно систематически выявлять вышеназванные заболевания.

Члены семей онкологических больных часто спрашивают: существует ли опасность заразиться? В свое время Оберлинг, отвечая на этот вопрос, утверждал: «...Мы пока мало знаем о вероятном значении и возможных путях распространения латентных инфекций». Тем самым он предвосхитил более поздние высказывания Хюбнера, который считает вирусы причиной всех злокачественных

новообразований, что, впрочем, не исключает этиологической и патогенетической роли других воздействий.

Мысль, которую я высказывал в гл. 3, и то, о чем только что говорил, оправдывают такой ответ. Возможность заражения инфекциями типа полового герпеса или такими паразитарными болезнями, как бильгарциоз, делает некоторые раки условно-заразными заболеваниями, и об этом должна знать широкая общественность.

Однако то, что говорилось в гл. 4 о ксенотропных вирусах, оправдывает ответ Оберлинга, выдающегося ученого, моего знаменитого предшественника на кафедре онкологии, созданной специально для него на медицинском факультете в Париже.

Как известно, инкубационный период опухолей, вызванных вирусами РНК, очень длительный (5—10 мес. у мышей) при наличии наиболее благоприятного генетического, гормонального и иного фона. Экстраполяция на человека дает возможные сроки инкубации в 5—10 лет. Таким образом, нельзя категорически утверждать, что злокачественные опухоли не заразны. Следует внимательно отнестись к выявлению Спитлером иммунных реакций против экстрактов меланом у людей, живущих в контакте с больными этим видом рака кожи. При ряде лейкозов и родственных заболеваний, называемых гематосаркомами, Шимпф также наблюдал иммунные реакции у людей, контактировавших с больными. Из отдельных исследований видно, что частота контактов людей, у которых отмечались иммунные реакции против экстрактов меланомы, с больными была достоверно выше, чем в среднем у населения. Дает ли это нам право считать, что некоторые злокачественные опухоли человека, в частности лейкозы, гематосаркомы, лейкоз кур и кошек, заразны, и на этом основании настаивать на гигиенических мерах, наподобие тех, которые в свое время принимались против туберкулеза? Сейчас вопрос остается без ответа, но он требует серьезных исследований.

ВНУТРЕННИЕ ПРИЧИНЫ

Частота злокачественных образований значительно увеличивается с возрастом. Спрашивается, радоваться ли этому и считать ли рак оружием природы, которое предназначено для ограничения жизни, деградирующей с возрастом?

Врачи отвергают «синдром чистоплотности» и лечат всех больных, в том числе стариков. Я упоминал о двух гипотезах для объяснения роста частоты рака с возрастом: одна из них исходит из естественного накопления канцерогенных веществ, с которым эпидемиологи надеются хотя бы частично бороться, изъав их из окружающей среды. Другая гипотеза основывается на ослаблении иммунных реакций организма, которые мы понемногу учимся восстанавливать. В частности, нам вместе с Шварценбергом и Мари-Кристиной Симмлер после лечения туберкулезной вакциной БЦЖ удалось восстановить вполне удовлетворительные иммунные реакции у больных, которые их утратили.

Ясно, что одна из первоочередных задач — восстановить иммунные реакции у пожилых людей, что позволит подавить злокачественные опухоли до начала их неудержимого роста. Недавно в США, Франции и Израиле был выделен тимозин — гормон, стимулирующий клеточный иммунитет. Это вещество уже применяется в США для иммунного «омоложения» пожилых людей.

Однако возраст — не единственный физиологический фактор, предрасполагающий к развитию злокачественных новообразований. Большинство заболеваний, ведущих к иммунной недостаточности, часто осложняются злокачественными опухолями. Следовательно, у больных такого рода необходимо восстановить иммунные реакции в соответствии с типом заболевания.

Выше я останавливался на роли некоторых потерь эндокринного равновесия. Гормональные факторы, участвующие в канцерогенезе и развитии опухоли, были выявлены практически только в эксперименте. В случае рака у человека данные довольно скудные. Однако не исключено, что гормональный механизм в какой-то степени влияет на то, что у женщин, много рожавших и кормивших детей грудью, реже встречается рак молочной железы, но чаще бывает рак шейки матки. Профилактика этих видов злокачественных опухолей заключается в систематических осмотрах, позволяющих выявить латентные инфекции и так называемые предраковые патологические состояния.

Физиологические причины возникновения рака могут быть не только системными, но и местными. Некоторые из них заслуживают упоминания, хотя механизм их действия еще не выяснен. Как установлено, рак полово-

го члена реже встречается у мужчин, подвергшихся обрезанию сразу после рождения, чем, у тех кто не подвергался этой операции. Более того, злокачественные опухоли этого вида реже отмечаются у евреев, у которых обряд обрезания принят непосредственно после рождения младенца, чем у арабов, которые подвергаются обрезанию в более позднем-возрасте. Роль смегмы и недостаточность гигиены окончательно не выявлены. Однако характерно, что сейчас обрезание практикуется в США почти у всех новорожденных мальчиков независимо от вероисповедания родителей.

Обрезание полезно не только для мужчин: известно, что рак шейки матки реже распространен среди женщин, чьи мужья или возлюбленные подвергались обрезанию. Мы могли бы рекомендовать «Движению за освобождение женщин» включить обрезание мужчин в число своих важнейших требований. Это уважаемое общество могло бы иметь в виду и следующее: рак шейки матки встречается тем чаще, чем раньше происходило первое половое сношение, чем больше было половых партнеров у женщин и чем чаще она беременела.

Некоторые злокачественные опухоли могут быть признаны как бы венерическими заболеваниями: судя по эпидемиологическим данным, половой герпес, возможно, способствует развитию рака. Вряд ли следует видеть в этом карающую десницу провидения, ибо рак молочной железы, например, чаще встречается у незамужних женщин. Частота этого вида рака зависит от времени первой беременности и количества детей, вскормленных грудью (он реже наблюдается у женщин, которые рано беременели и много кормили грудью).

Из этого следует, что женщины должны выбирать между ранней и частой половой активностью, ведущей к высокой рождаемости (это способствует развитию рака шейки матки), и воздержанием (это вызывает рак молочной железы).

Для врача, занимающегося профилактикой раков; связанных с половой жизнью, вопрос ясен: он рекомендует женщинам выходить замуж и иметь разумное количество детей (что уменьшает частоту рака молочной железы). Вместе с тем он внимательно следит за молочными железами бездетных и незамужних женщин и тех, чье половое воздержание ему известно.

Профилактика рака шейки матки еще легче и опера-

тивнее: многодетные матери и женщины, легко идущие на любовные связи, обязаны приходить на осмотр к гинекологу дважды в год; после осмотра с помощью специальных инструментов врач берет мазок и при малейшем клиническом или микроскопическом подозрении на инфекцию приступает к энергичному лечению. Опыт такой профилактики в одном из городов США, где проводилось специальное исследование, позволил в течение пяти лет покончить с этим страшным для женщин заболеванием ¹.

СОЛНЦЕ И РАК

Некоторые виды радиации, о которых речь пойдет ниже, вызывают тревогу экологов. Вместе с тем, бесспорно, они представляют гораздо меньшую абсолютную опасность, чем ультрафиолетовые лучи солнца, по поводу которых не отмечается ни протеста, ни предупреждений. Более того, солнечное облучение является объектом растущей рекламы и моды: солнечный загар — как естественный, так и создаваемый ультрафиолетовыми лучами — весьма ценится и считается терапевтическим средством!

Конечно, солнечные лучи непосредственно действуют только на кожу, но их роль в возникновении рака кожи достаточно велика, чтобы ею можно было пренебрегать. Как уже отмечалось в гл. 3, Академия наук США установила прямую связь действий ультрафиолетовых солнечных лучей с развитием среди белого населения, живущего на широте 40°, не менее 80% рака кожи и 40% меланом (черных злокачественных опухолей кожи). Кроме того, смертность от меланомы в южных штатах США — между Луизианой и Южной Каролиной — на 75% выше, чем в зоне между Вашингтоном и Миннесотой. Отношение частоты других видов рака кожи между этими двумя географическими зонами составляет 2,5.

Не совсем верно, что действие ультрафиолетовых лучей при канцерогенезе ограничивается уровнем поверхностных тканей: недавние наблюдения над мышами показали, что эти лучи подавляют некоторые иммунные реакции против опухолей. Если эти наблюдения найдут

¹ Наибольший опыт профилактики рака шейки матки имеется в СССР, где созданы специальные смотровые кабинеты при поликлиниках и цитологические лаборатории. Результаты обнадеживающие. — *Прим. ред.*

дальнейшее подтверждение, естественно предположить, что солнечное излучение влияет на возникновение злокачественных опухолей в других, даже глубоко расположенных тканях.

Нужно ли из этого сделать вывод о воздержании от солнечных ванн и искусственных ультрафиолетовых лучей? Лично я придерживаюсь именно этой точки зрения. Если же такая рекомендация смущает тех, кто видит единственную гарантию здоровья в возврате к природе, советую ознакомиться с некоторыми выводами экологов. Согласно сообщению Букера из Академии наук США, флотилия из 300 сверхзвуковых самолетов могла бы снизить содержание озона в атмосфере северного полушария на 10%, а так как озон препятствует проникновению ультрафиолетовых лучей сквозь атмосферу, то такое его уменьшение могло бы на 20% повысить число случаев рака кожи среди жителей этого полушария.

Однако далеко не все соглашались с приведенными Буком цифрами. В недавней статье, опубликованной в журнале «Биомедицина», Денис утверждает, что флотилия из 100 самолетов «Конкорд» снизила бы концентрацию озона в атмосфере всего на 1%. По мнению других ученых, и полеты некоторых обычных самолетов влияют на концентрацию озона в атмосфере: увеличение их числа представляет риск, который заслуживает внимательного изучения.

Но сверхзвуковые самолеты не единственная причина уменьшения содержания озона в атмосфере. Некоторые считают, что фреоны (хлорфторсодержащие углеводороды с низким молекулярным весом, такие, как CF_2Cl_2 , широко используемые в холодильной промышленности и в аэрозолях) могут в ближайшие столетия привести к значительному уменьшению озона, этой разновидности кислорода, которая нас защищает от действия ультрафиолетовых лучей.

Эти данные подлежат коррекции с учетом естественных ежемесячных колебаний содержания атмосферного озона, которые могут превышать 10%.

Таким образом, профилактика злокачественных опухолей, потенциально связанных с ультрафиолетовым излучением, заключается в следующем: необходимо разъяснять, что постоянное пребывание на солнце для жителей жаркого климата и неумеренное «загорание» для от-

пускников не только не приносят пользы для здоровья, но потенциально опасны с точки зрения риска заболеть раком.

«МЫ ЖИВЕМ НЕ ДЛЯ ТОГО, ЧТОБЫ ЕСТЬ...»

Сколько сограждан Мольера еще живут ради еды, пренебрегая мудрым советом великого драматурга!

Выше я обосновал ценность этого совета ссылкой на прямую связь между тучностью и общим количеством потребляемой пищи, выраженным в калориях, с одной стороны, и частотой возникновения различных злокачественных опухолей, даже таких самых неожиданных, как рак молочной железы, яичника, матки и предстательной железы, — с другой. Эта связь, казалось бы противоречащая народным традициям, была экспериментально подтверждена исследованиями по сравнительной онкологии, проведенными на домашних животных. Исследования показали, что бедная калориями пища не способствует возникновению и росту многих злокачественных опухолей.

Поэтому, чтобы убедить своих пациентов во вреде переедания, в том, что полезнее питаться менее калорийной пищей даже по сравнению с так называемой «нормой», врач должен «играть» на страхе людей не только перед атеросклерозом и диабетом, но и перед раком. Стремление современных женщин к умеренному весу — отличная мера профилактики рака. По данным страховых компаний, смертность от рака, равная 111 на 100 000 человек с нормальным весом, достигает 143 у людей с весом, на 25% превышающим норму, и падает до 95 у людей, чей вес меньше нормы на 15%.

Хотя мы и убеждены в канцерогенном риске переедания, причины этого явления нам неизвестны. Мы располагаем лишь некоторыми данными о вредных пищевых продуктах: так, избыток жиров связывают с частотой возникновения рака молочной железы (см. гл. 3), избыток белков также повышает риск заболевания отдельными злокачественными опухолями.

Однако наши знания о влиянии этих пищевых продуктов на частоту возникновения рака одновременно и неполные и крайне поверхностные, ибо то, что соответствует одному типу рака, неверно для другого. Что касается механизмов действия, то здесь картина еще слож-

нее: избыток белков повышает частоту возникновения и рост некоторых типов экспериментальных опухолей, недостаток белков оказывает то же действие на другие типы; легкая белковая недостаточность усиливает иммунные реакции, значительная белковая недостаточность их уменьшает; режим питания, бедный некоторыми азотсодержащими веществами, способствует инактивации одних типов канцерогенных веществ и активации других.

Поскольку при изучении механизмов действия тех или иных продуктов питания результаты расходятся с эпидемиологическими данными, остается рекомендовать такой режим питания, который находился бы на нижней границе нормы, но не переступал ее.

Выше я говорил о возможном влиянии режима питания на поведение канцерогенных веществ в организме. Оно, в частности, проявляется в накоплении этих веществ (например, жиров) и превращении, казалось бы, безвредных веществ в канцерогенные в печени или под действием кишечной флоры, возможно, в результате изменения молекул либо соединения их с другими молекулами. Кстати, как установлено, насыщенная жирами и белками пища обычно бедна клетчаткой, которая не всасывается и способствует образованию достаточного объема кала. Поэтому в кале людей, потребляющих с пищей много жиров и белков, концентрируются все канцерогенные вещества, тогда как в фекалиях тех, кто потребляет в большом количестве растительную пищу, эти вещества как бы растворяются (растительная пища состоит главным образом из клетчатки, которая, по Беркитту, задерживает воду в кишечнике и тем самым снижает концентрацию канцерогенных веществ). Количество принятых канцерогенных веществ в целом пропорционально массе принятой пищи.

В продуктах питания имеется много канцерогенов; это вызвано тем, что и плотные вещества, и вода могут быть загрязнены.

Хотя искусственное загрязнение среды в условиях современной жизни обоснованно обсуждается средствами массовой информации, следует помнить, что канцерогенные вещества всегда присутствовали в пище. Их много в продуктах питания развивающихся стран, где не принято покупать полуфабрикаты; их находят и в

блюдах так называемой натуральной кухни семей, строго соблюдающих кулинарные традиции.

Перечень канцерогенных веществ, приводимый ниже, весьма обширный, однако он далеко не полный и включает лишь главные канцерогены, рассмотренные в гл. 3.

Инсектициды типа ДДТ и диальдрин, вызывающие рак печени у животных, можно найти на плохо вымытых фруктах. Они присутствуют даже в материнском молоке, попадая туда с пищей и с используемыми в домашних условиях хозяйственными пестицидами. Как показал анализ, проведенный в 10 французских молочных кухнях, загрязнение молока некоторыми инсектицидами представляло опасность для детей, вскармливаемых грудью. Следует подчеркнуть, что эти химикаты весьма стойкие, они задерживаются и постепенно концентрируются в жировой ткани зараженных людей.

Хлорорганические вещества накапливаются не только отдельными лицами, но также во всей биомассе. Включение этих веществ в биомассу происходит следующим образом: в множестве составных частей, образующих компоненты окружающей среды, имеются биологические агенты, которые извлекают из воды и почвы ничтожные дозы химикатов и аккумулируют их в себе. Звенья и последовательность этой цепи таковы: растения → травоядные животные → плотоядные животные. Отсюда сохранение и накопление этих химически стойких компонентов в растительных и животных организмах (в том числе человека) в течение длительного времени, измеряемого десятилетиями, — даже если в один прекрасный день их и перестают употреблять.

Казалось бы, можно только радоваться, что в некоторых странах отказались от употребления таких веществ, однако на смену им пришел мышьяк, еще более опасный для человека канцероген, и гептахлор, мощный канцероген для мышей.

Среди гербицидов канцерогенными для грызунов оказались карбаматы. Гидразин, задерживающий прорастание картофеля, попадает в пищу человека в дозах, которые у мышей вызывают опухоль.

Немало проблем вызывает хлорвинил, который находит все большее применение в промышленности и быту. В гл. 3 я упоминал, что этот мономер используется для полимеризации и получения пластмасс (в частности, поливинилхлорида), выпускаемых промышленностью

десятками миллионов тонн (по свидетельству одной фирмы, она производит 1 млн. т продукции в год). Как удалось установить, хлорвинил вызывает рак печени у рабочих, занятых его производством, и у крыс, которым его вводили в инъекциях. Некоторые исследователи опасаются, что жидкие или твердые продукты питания, хранящиеся в хлорвиниловых упаковках, могут содержать следы этого вещества.

Среди канцерогенных веществ, попадающих в нашу пищу, следует упомянуть некоторые пищевые красители, например для сливочного масла, и заменители сахара (сахарин, глюцин, цикламаты), способные вызвать рак у животных.

Что касается металлических бидонов для перевозки молочных продуктов или же консервных банок, то известно, что в хранимые в них продукты попадает металл, загрязняющий пищу.

Нитрозамины привлекают к себе пристальное внимание исследователей, так как обладают мощным канцерогенным действием. Они могут образоваться в разных условиях. В частности, многие амины, так называемые вторичные, третичные и четвертичные, легко образуют нитропроизводные — нитрозамины. А известно, что нитросодержащие соединения широко распространены в природе и имеются во многих пищевых продуктах.

У крыс, которым скармливают нитриты и вторичный амин (метилбензиламин), развиваются те же виды рака пищевода, что и при воздействии нитрозамина. Микробная флора нашего кишечника обладает особой способностью катализировать восстановление нитратов до нитритов и присоединение нитритов к аминам. Вместе с тем амины присутствуют во многих пищевых продуктах, как и нитраты (последние находятся в больших концентрациях в водоемах сельскохозяйственных районов).

Была установлена связь между содержанием нитратов в воде и частотой рака желудка в Чили, печени и пищевода — в Уоркшопе (Англия). Высокая концентрация нитритов в консервированных овощах отмечена в результате восстановления нитратов микробами. Кроме того, нитраты и нитриты широко используются в качестве добавок при консервировании мяса и рыбы.

Среди консервантов следует также упомянуть диэтилпирокарбонат, употребляемый для консервирования фруктовых соков; в комбинации с аммиаком, находя-

щимся в пище, это вещество образует уретан — классическое лабораторное канцерогенное вещество. Кроме того, одна из кислот, применяемых для сохранения сладких и жирных продуктов, представляет опасность из-за тенденции проникать в митохондрии клеток и соединяться с ними (эти органеллы относятся к цитоплазме, но, как уже упоминалось, содержат ДНК).

Проблема загрязнения пищи осложняется тем, что оно может быть косвенным, поэтому его трудно или практически невозможно распознать. В качестве примера сошлюсь на стероидные гормоны. К ним прибегают для ускоренного выращивания некоторых животных, в результате мясо, яйца или молоко этих животных содержит высокие (а значит, опасные) концентрации гормонов.

С учетом сказанного можно разделить позицию экологов, которые проповедуют возврат к природе. Но им необходимо проверить канцерогенность и натуральных продуктов.

Среди пищевых продуктов, употребляемых жителями развивающихся стран, мы находим сильнейшие канцерогенные вещества (например, орех цикас на острове Гуам, алькойды сенесио, используемые в виде отваров некоторыми народами Африки, лимонные масла и эссенции, и особенно чай и кофе; принято считать, что кофе вызывает 29—49% раков мочевого пузыря). Мощные канцерогены могут попадать в организм и с другими пищевыми продуктами, такими, как кукурузная, гороховая, рисовая, овсяная, соевая мука. Они могут быть заражены грибом *Aspergillus flavus*, который, как известно, выделяет афлатоксин, высоко канцерогенный для печени животных.

В некоторых регионах Африки отмечена связь между частотой развития рака печени и широким потреблением масла из прессованных семян, зараженных *A. flavus*. В Японии подозревают, что токсины *Penicillium islandicum*, заражающего рис, играют важную роль в происхождении раков печени.

Характер приготовления пищи в семьях, живущих в сельскохозяйственных районах, далеко не гарантирует от канцерогенной опасности. Так, не исключено, что копченое и сушеное мясо и рыба обладают канцерогенными свойствами. Известно, что в Исландии концентрация 3,4-бензпирена достигает 0,3 мкг на 1 кг вяленого мяса и рыбы, и именно эта страна занимает одно из первых

мест в мире по частоте заболевания раком желудка. Концентрация 3,4-бензипрена может достигать 8мкг/кг в мясе, печенном на древесном угле, и в копченом лососе. В самом деле, степень канцерогенности в значительной мере зависит от технологии изготовления пищи, и в частности от методов копчения. Как предполагают японские эпидемиологи, высокая частота рака желудка среди японцев объясняется тем, что мельники добавляют в рис тальк для улучшения вкуса, а в тальке содержится значительное количество асбеста.

Следовало бы исключить так называемые преканцерогенные вещества, которые бактерии или организм человека способны превратить в канцерогенные. Однако они являются элементарными соединениями, и большинство из них еще неизвестно современной науке. Подобно тому как самые здоровые среди нас носят в себе эндогенные канцерогенные агенты, например гормоны и вирусы РНК, так и самые мнительные люди, превосходно осведомленные о мерах гигиены, невзирая на это, с каждым приемом пищи потребляют канцерогенные вещества.

Поэтому самое разумное — питаться как можно разнообразнее; это в какой-то мере позволит избежать для каждого канцерогенного вещества суммарной пороговой дозы, которая влечет за собой повышенный риск. Однако важно помнить, что существует опасность не только сложения риска различных канцерогенов, но и умножения их в результате взаимного усиления; не исключено, что опаснее принимать целый ряд канцерогенных веществ в небольших дозах, чем одно в значительных.

Как бы ни пытались мнительные люди сократить общее количество потребляемой пищи и варьировать до бесконечности продукты питания, им все же не удастся сколько-нибудь значительно ни сократить количество воды, ни постоянно менять ее источник. Между тем загрязнение воды имеет различное происхождение. Конечно, наиболее опасны промышленные отходы, но нельзя отрицать и загрязнения в результате сельскохозяйственной деятельности и бытовое загрязнение. Например, некоторые моющие средства, канцерогенные для кролика, могут влиять и на человека, способствуя всасыванию полициклических углеводородов. Нитрозамины, растворимые в воде, широко используются в химической промышленности, после чего сбрасываются в реки: они вызывают у животных опухоли пищевода, печени,

мочевго пузыря даже при низких концентрациях. Эти вещества, как было уже сказано, могут образоваться в результате соединения производных нитритов воды и вторичных аминов тканей. Многие химические удобрения попадают в воду, предназначенную для питья, а ведь в них содержатся многие канцерогенные вещества или такие соединения, которые могут стать канцерогенными после комбинации с другими веществами. Значительные количества химически стойких гербицидов, пестицидов (средств против сорняков и насекомых) и нефтепродуктов нередко оседают на дне водоемов или поглощаются частицами, находящимися в воде во взвешенном состоянии.

Мы стараемся не пить воду из колодцев или родников, какой бы прозрачной она ни казалась, а пользоваться только водой из-под крана. Однако, по мнению Гарриса из Фонда защиты окружающей среды в Вашингтоне, даже водопроводная вода в результате хлорирования содержит два канцерогенных вещества (см. гл. 3): хлороформ и четыреххлористый углерод. Более того, в воде нашли даже асбест. Наконец, было доказано, что, несмотря на обработку, в воде, взятой из рек, содержится целый ряд химических канцерогенных веществ (они в разных реках различные). Пейдж наблюдал зависимость между смертностью от рака в различных городах штата Луизиана и потреблением воды из реки Миссисипи, поступающей в сеть городского водоснабжения.

Пожалуй, французы, пьющие минеральные воды, не так уж наивны. Однако желательно знать результаты контрольных проб этих вод, хотя бы для того, чтобы мы могли не беспокоиться относительно количества хлорвинила, которое содержится в минеральных водах, продающихся в пластмассовых бутылках. Правда, хлорвинил легко испаряется и не растворим в воде, поэтому, надо полагать, его содержание в воде минимальное. Но что верно для воды, не годится для спиртных напитков, которые в некоторых странах продаются в пластмассовых бутылках, ибо хлорвинил в спирте растворяется.

Защищает ли нас администрация? В самом деле, загрязнение воды для нее нелегкая проблема. Во Франции, например, за чистотой воды систематически наблюдают службы и лаборатории санитарного контроля, но они чаще всего в состоянии определить лишь некоторые контрольные химические соединения.

Сейчас пестициды и гербициды настолько распространены, что потреблять фрукты и овощи в сыром виде можно лишь после их обильного промывания (а это в некоторых городах добавляет еще больше канцерогенных веществ); желательно перед едой снять с них кожуру.

Использование пищевых добавок во Франции строго регламентируется. В соответствии с декретом от 15 апреля 1912 г. и постановлением от 28 июня того же года запрещено добавлять химические вещества в пищевые продукты или обрабатывать их физическими способами. В случае использования химических добавок обязательно уточняют их название и условия применения, в том числе максимальную переносимую дозу. Причем разрешение такого рода только временное. Подслащивание (сахарином, глюцином, цикламатами) и применение эмульгирующих веществ во Франции запрещено.

Копчение некоторых пищевых продуктов в целях их более длительного хранения в странах Западной Европы разрешается «лишь при сжигании деревьев и других растений, не подвергавшихся окрашиванию, склеиванию, пропитке или аналогичной обработке, и при условии, что копчение не представляет опасности для здоровья людей». Однако никто, разумеется, не знает, в чем состоит эта опасность.

ЧТОБЫ ЖИТЬ — НЕ ПИТЬ И НЕ КУРИТЬ?

В гл. 3 я упоминал в качестве канцерогенного вещества этиловый спирт, который люди пьют без ограничений с незапамятных времен. Канцерогенное действие спиртных напитков, по-видимому, зависит от раздражающего воздействия на слизистые оболочки, развития в них воспалительных процессов. Кроме того, в спиртных напитках содержатся различные добавки и хорошо растворимые в спирте вещества, среди которых есть известные канцерогены; они действуют как на ткани, непосредственно с ними контактирующие, так и опосредованно.

Следовательно, этиловый спирт не только очень вреден с точки зрения развития цирроза печени (и здесь Франция, бесспорно, занимает первое место), он к тому же способствует возникновению рака. Тем, кто сомневается в этом, я напому об удивительно впечатляющей корреляции между распространением цирроза печени и

рака пищевода, по частоте которых Франция ежегодно удерживает «пальму первенства».

Спиртные напитки повышают также риск развития рака полости рта и гортани: начиная с седьмой порции виски в день этот риск увеличивается в 10 раз.

С употреблением спиртных напитков связан повышенный риск возникновения рака молочной и щитовидной желез и развития меланом: спирт, действуя на гипофиз, усиливает выделение стимулирующих гормонов, что в известной степени ведет к росту всех трех упомянутых видов опухолей.

По своей канцерогенности спиртные напитки приближаются к табаку, о чем также говорилось в гл.3. Спиртные напитки и табачные изделия можно без колебаний назвать мощными средствами самоубийства, тем более пагубными, что их действие умножается. Не удивительно, что профилактические проблемы, стоящие перед врачами и населением, неотделимы друг от друга.

Каждый курящий обязан знать, что в наши дни пристрастие к табаку кончается развитием наибольшего количества злокачественных опухолей у человека. Число умерших от рака составляет 267 человек на 100 000 курильщиков, по сравнению с 125 у некурящих. Канцерогенность табачного дыма доказана сотнями статистических исследований.

Сигарета — главная причина развития рака легкого, который появляется у 87 лиц на 100 000 курящих (против 11 человек на 100 000 некурящих). Риск развития этого вида опухоли тем больше, чем дольше человек курит и чем больше он потребляет сигарет в день. У заядлых курильщиков риск в 20—30 раз больше, чем у некурящих людей. Риск для «среднекурящего» трубку или сигары в 10 раз меньше, чем для «среднекурящего» сигареты.

Рак мочевого пузыря, по меньшей мере, вдвое чаще встречается среди курильщиков, чем среди некурящих. Этот вид опухоли в пять раз чаще наблюдается у лиц, выкуривающих свыше 40 сигарет в день.

Частота рака глотки и полости рта также выше у тех, кто курит сигареты, чем у некурящих. Что же касается трубки и сигар, то, хотя риск от них для развития рака легкого меньше, они очень опасны для гортани.

Сейчас предпринимаются усиленные попытки предупредить образование злокачественных опухолей, вы-

зываемых употреблением спиртных напитков и курением табака. Правда, еще не ясно, насколько эффективны те фармакологические средства, которые направлены на то, чтобы воспрепятствовать хроническому потреблению спиртных напитков (в данном случае речь идет не просто о социальном вреде пьянства, а о мерах против участвовавшего развития опухолей). Антабус, вызывающий недомогание при употреблении спирта, оказался непопулярным. Литий, который, согласно Мерри, притупляет жажду к спиртным напиткам у лиц, находящихся в состоянии депрессии, не действует в других случаях. Врачи прибегают к помощи транквилизаторов: они назначают такие лекарства, которые снижают потребность в спиртном, если человек испытывает страх или тревогу; запрещают пить во время приема транквилизаторов, ибо это повышает пагубное действие спиртного на организм. Нередко, напуганные этой угрозой, пациенты отказываются от спиртного, по крайней мере в течение дня.

Что касается борьбы с курением, то ее результаты во многих странах, пожалуй, впечатляют не больше, чем противоалкогольные кампании. По данным американской статистики, опрос среди 120 000 лиц показал очень незначительное снижение числа некурящих в 1975 г. по сравнению с 1964, 1966 и 1970 гг.

В целях предотвращения доступа в дыхательные пути смол, образующихся в результате горения табака и способствующих развитию рака, сигареты снабжают фильтрами, которые задерживают до 20% смол, в то же время не лишая курящих никотина. Однако, как показали недавние исследования, курение сигарет с фильтрами не устранило канцерогенной опасности. Так, по данным, полученным в Нью-Йорке, Лос-Анджелесе и Хьюстоне, риск уменьшился на 1/4 для тех, кто потребляет 20—40 сигарет в день, и на 1/12 для тех, кто выкуривает свыше 40 сигарет.

Назначаемые врачом заменители не помогают настоящим курильщикам, привыкшим к никотину. Они также отказываются от таких средств, как лобелин, который имитирует действие никотина. Сейчас изучается проблема замены сигарет жевательной резинкой с никотином для злостных курильщиков: в Швеции получены оптимистичные результаты (Браутмарк), тогда как эксперименты Рассела в Англии не внушают таких больших надежд.

Принимаются меры к постепенному отказу от никотина; для этого пациентов приучают курить сигареты, наполненные веществами, которые содержат меньше никотина, причем число ежедневно выкуриваемых сигарет не увеличивают. Так, замена одной трети табака целлюлозой (так называемый новый продукт для курения), по свидетельству Фридмена, спокойно воспринимается многими курильщиками. Более того, они даже испытывают облегчение оттого, что на короткое время стали меньше кашлять. Сейчас еще рано судить об отдаленных результатах применения этого метода, цель которого — уменьшить потребление табака и тем самым снизить частоту вызываемых им опухолей.

Существует более легкий способ борьбы с последствиями курения: это так называемое волевое уменьшение вдыхания дыма. Риск возникновения рака легкого почти вдвое выше у «умеренно» вдыхающих дым и значительно больше у тех, кто глубоко вдыхает табачный дым, по сравнению с теми, кто при курении не затягивается табачным дымом.

Спиртные напитки и табачные изделия опасны, когда их употребляют по отдельности. Однако они становятся намного страшнее, когда их применяют вместе. Это объясняется тем, что их канцерогенное действие усиливается на уровне дыхательных путей и верхних отделов пищеварительного тракта. С крайним упрощением можно считать, что если ежедневное потребление 2 л вина удваивает риск развития рака дыхательных путей и верхней части пищеварительного тракта, потребление 3 л утраивает его и т. д., выкуривание 20 сигарет увеличивает его в 20 раз, 30 сигарет — в 30 раз, 40 сигарет — в 40 раз и т. д., то потребление 3 л вина и 30 сигарет увеличивает риск не в 33 ($30+3$), а в 90 (30×3) раз!

Ясно, что здесь профилактика зависит в первую очередь от воспитания населения, особенно молодежи. Люди должны знать, что отказ от курения устраняет ранее существовавший риск даже у тех, кто долго курил. Это доказано исследованием, проведенным в Англии, где на протяжении нескольких последних лет многие врачи перестали курить. Среди них смертность от рака легкого снизилась на 30% в 1956—1964 гг., тогда как смертность от этой же болезни среди врачей-курильщиков повысилась на 25%.

При профилактике рака, возникающего от злоупот-

ребления спиртных напитков и табака, а также предупреждении других последствий этих вредных привычек (хронического бронхита и болезней сердца при курении, циррозов и нервных расстройств при алкоголизме) возникают сложности, связанные с отсутствием эффективных средств для отвыкания, кроме воли самих больных. Лишь она одна является решающим фактором, но, и в этом нужно признаться, чаще всего этой воли не хватает — либо сразу, либо после испытательного периода воздержания. Многие люди, превосходно знающие о вредных, в частности канцерогенных, свойствах табака и алкоголя и о риске, возникающем при их употреблении, продолжают сознательно курить и/или пить.

Предупредить злокачественные опухоли, вызванные спиртными напитками и табаком, означает лечить алкоголизм и курение так, как лечат другие наркомании. Такое лечение основано на контролируемом уменьшении веществ, от которых индивид стал зависим, и особенно на выявлении психологических и социальных причин наркомании. Лиц, имеющих по психологическим и социальным причинам повышенное пристрастие к алкоголю и/или табаку, по-видимому, необходимо выявить в школе, в армии и на работе.

Информация о канцерогенных действиях — одно из наиболее полезных средств для профилактики курения и алкоголизма.

Врачам и различным обществам, борющимся с употреблением этих ядов, социально не менее опасных, чем наркотики, нужно обратиться к правительствам с требованием быть честными по отношению к населению, за которое они в ответе. Недопустимо, чтобы правительство, поощряя деятельность одного из своих министерств — министерства здравоохранения, — в усилиях по предупреждению вреда табака, допускало его продажу под предлогом покровительства министерству торговли, а в армии, под благосклонным взглядом министерства обороны, этот яд давался бесплатно молодым людям!

Что же касается министерства сельского хозяйства, то оно могло бы превратить табачную промышленность, которая во Франции кормит 20 тысяч фермеров, в полезную отрасль, ибо листья этой пасленовой культуры, если верить Мартину Шварцу, не менее питательны, чем молоко.

Аппаратура, используемая для диагностики и лечения, в какой-то мере канцерогенна, о чем уже говорилось в гл. 3, и далеко не всегда контроль, который она проходит перед продажей, способен выявить канцерогенные факторы.

Типичным примером является ионизирующее излучение. С ним связана частота лейкозов у детей, чьи матери во время беременности подвергались рентгенологическому обследованию таза, и у взрослых, получавших лучевую терапию по поводу анкилозирующего спондилоартрита.

Отсюда вытекают два вывода: лучевую терапию следует применять исключительно для лечения онкологических заболеваний и нельзя злоупотреблять рентгенодиагностикой. Большинство медицинских учреждений не рекомендует систематическое рентгенологическое обследование для выявления туберкулеза, а Национальный институт здоровья в США не рекомендует его в виде профилактической многократной маммографии для выявления рака молочной железы.

Что же касается лекарств, то среди них мало таких, которые могут быть расценены как канцерогенные для человека, за исключением мышьяка, вызывающего рак кожи, некоторых противоопухолевых препаратов и иммунодепрессантов, применяемых в трансплантологии после пересадки органов (последние увеличивают риск появления ретикулосаркомы, особо злокачественной опухоли, в 350 раз).

Правда, в истории болезни больных лейкозами отмечали иногда предшествующее лечение фенилбутазоном, но пока нет бесспорных доказательств канцерогенного действия этого лекарства. Предполагалось также, что гидантоины способствуют увеличению частоты злокачественной миеломы, фенацетин — рака почки, амфетамины — лимфогранулематоза. Имеются данные о том, что лечение гипертонической болезни препаратами раувольфии повышает риск развития рака молочной железы у женщин.

Напротив, некоторые гормоны требуют самого пристального внимания. Так, например, эстрогены, которые применяют в качестве лечебного средства при раке пред-

стательной железы, а также у девочек-подростков при пороках развития женской половой сферы, при передозировке вызывают быстро растущие опухоли молочной железы.

Следовательно, перед нами две актуальнейшие проблемы: а) возможная роль небольших доз этих гормонов, которые выписываются многим женщинам в климактерический период и, вероятно, способствуют развитию рака молочной железы (по недавним расчетам Гувера, такое лечение увеличивает общий риск развития этого вида рака в 1,3 раза; риск при лечении в течение 15 лет возрастает вдвое; он особенно велик у женщин с доброкачественными изменениями молочной железы во время гормонотерапии); б) проблема гормональных противозачаточных средств, которые относятся либо к прогестинам, либо к их комбинации с эстрогенами. Результаты различных исследований еще не вполне ясны, но некоторые из них позволяют подозревать связь между хроническим применением этих гормонов и повышением частоты рака молочной железы. Поэтому разумно отказаться от них женщинам с высоким риском развития злокачественной опухоли молочной железы.

Возможно, лучше воспользоваться противозачаточными гормональными средствами в виде постоянных орошений шейки матки с помощью миниатюрных насосов, безопасных с точки зрения канцерогенности. О влиянии прогестинов на развитие злокачественных опухолей тела матки пока нельзя говорить с уверенностью.

Недавно стал известен особый случай канцерогенеза при лечении эстрогенами: развитие рака влагалища у молодых девушек, чьи матери лечились гормонами в самом начале беременности в связи с угрозой выкидыша.

Остается упомянуть о косметических и медицинских средствах, входящих в арсенал препаратов для личного туалета и косметики. Так, вызывает опасение гексахлорофен, входящий в состав различных дезодорантов и дезинфицирующих аэрозолей, употребляемых женщинами. Некоторые зубные пасты содержат хлороформ, а он, как известно, отнесен к канцерогенным веществам. К ним же принадлежат красители, лекарственная основа или растворители, которые следует либо модифицировать, либо заменить. Кроме того, многие препараты продаются в сифонах под давлением, что увеличивает их проникновение в дыхательные пути. Наконец, недавно

выяснилось, что некоторые вещества (например, толуол и диамин), употребляемые для окраски волос, оказались мутагенными в бактериологических опытах.

Поскольку канцерогенные вещества обычно являются мутагенными, а мутагенные средства можно заподозрить в канцерогенности, было проведено исследование частоты развития рака молочной железы у женщин, красящих волосы. Американский ученый Шефер нашел, что среди больных раком молочной железы в США 87% красят волосы (тогда как не более 20% людей пользуется этим видом услуг). И хотя эти данные нельзя считать окончательными, они все же дают достаточно оснований для повторных исследований с целью выявить немутагенные красители или как выход из положения пропагандировать седые волосы. Разумеется, нужно срочно обследовать людей, работающих с этими препаратами, в частности дамских парикмахеров (с учетом прочих дополнительных факторов).

НАУКА И РАК

В гл. 4 шла речь о риске, которому ученые, возможно, подвергают широкие слои населения, работая с канцерогенными вирусами, накапливая их в некоторых животных и в клетках, из которых они отбирают самые активные, что может привести к опасным концентрациям вирусов.

Кое-кто обеспокоен последствиями неконтролируемого роста исследований по генной инженерии, ведущихся с 1973 г. Начатые группой Герберта Бойера и др., они заключаются в изоляции генов любого организма и в их трансплантации в плазмиды бактерий (последние, как говорилось в гл. 1, являются органеллами, отличными от ядра, но, как и ядро, состоят из ДНК и способны размножаться независимо от него). Модифицированные плазмиды могут быть внедрены в бактерии, и чужие гены, включенные в них, могут размножаться при каждом делении бактерий. Бесспорно, некоторые области практического применения, возможные при реализации этой методики, чрезвычайно желательны. Это относится, в частности, к внедрению в бактерии генов, способных производить фармакологические препараты, что удешевит их получение, или к трансплантации генов, способных ассимилировать азот в таких растениях, как овес

или пшеница, что позволило бы получать новые сорта, поглощающие азотистые «удобрения» из атмосферы. Однако люди вправе надеяться, что при проведении такого рода исследований заранее предусмотрены эффективные меры против любых возможных осложнений эпидемиологического или экологического порядка. Не исключено, что найдут применение и другие открытия генной инженерии, последствия которых непредсказуемы независимо от того, будут ли они благом или злом для человечества. Я имею в виду, в частности, создание гибридных молекул ДНК, способных к репликации, и вживление таких «генов» в вирусы. Как отмечалось в гл. 4, гены, носящие в себе информацию «рак», могут передаваться из клетки в клетку, от особи к особи и от вида к виду.

Некоторые исследователи уже перешагнули стадию трансплантации естественных генов и рассматривают возможность «генетического протезирования» искусственными генами. Впервые синтезировал ген Корана. Кто знает, не окажется ли среди тысяч генов (которые со временем будут созданы биоинженерами), функции которых будут зависеть от точной последовательности нуклеотидов, объединенных в цепи, ошибки в молекуле, в результате чего она может «выйти из повиновения»?

Лица, ответственные за биологические исследования, будь то члены Совета научно-технических исследований во Франции или руководители Национального института здравоохранения в США, перед опасностью риска, который могут принести человечеству эти эксперименты, во многом напоминающие ядерные, были вынуждены издать правила, ограничивающие их проведение.

ПРОФЕССИЯ И РАК

Профессиональные контакты с канцерогенными веществами случаются чаще, чем принято думать, и касаются большого числа людей (об этом я писал в своей книге «Канцерология», когда рассматривал профессии с высоким риском возникновения опухолевых заболеваний). Так, ионизирующее излучение вызывает рак кожи у радиологов. Лейкозы чаще встречаются у тех же радиологов, а также у физиков, химиков и биологов, работающих с радиоактивными изотопами или с рентгеновскими лучами. Опухоли нижней челюсти, ранее наблю-

дававшиеся у работников часовой промышленности, которые наносили люминесцирующие краски на циферблаты, вызывались радиоактивными элементами, в частности радием, содержащимся в краске.

У шахтеров и других работников урановых шахт высокий риск заболеваемости раком легкого объясняется не только пылью, но и радиоактивностью радона и продуктов его распада. Табак усиливает этот риск. Следовательно, к такой работе предпочтительнее привлекать некурящих.

Опасными являются профессии, связанные с нефтехимической промышленностью, перегонкой и фракционированием угля, чисткой сажи. Работникам этих профессий приходится постоянно сталкиваться с канцерогенными углеводородами, которые содержатся в дегте, смолах и минеральных маслах. Не удивительно, что среди них наблюдается повышенный риск заболеть раком кожи и даже раком внутренних органов при вдыхании канцерогенных веществ, поступающих в атмосферу.

Опасно также производство красителей, резины и кабеля. У работников этих отраслей промышленности чаще обычного встречается рак мочевого пузыря, вызываемый ароматическими аминами. Эти вещества, растворенные в воде, попадая в организм, подвергаются модификации и выделяются с мочой в виде производных, которые иногда оказываются даже более канцерогенными, чем исходные соединения.

Воздействие асбеста на шахтеров, работников судостроения, предприятий, изготавливающих тормозные прокладки и теплоизоляцию, начинает привлекать к себе все большее внимание. Особенно опасным кажется асбестовидный тонкоигольчатый минерал крокидолит: вдыхание его вызывает рак легких и плевры.

Не так давно была выявлена необычно высокая частота возникновения злокачественных ангиом печени¹ у людей, по роду профессии связанных с мономером хлорвинила, о котором речь шла выше.

Какие же меры принимают врачи для охраны здоровья трудящихся?

Прежде всего, существуют строгие правила защиты от ионизирующих излучений. Установка аппаратов

¹ Ангиома — опухоль, исходящая из кровеносных сосудов.—
Прим. ред.

должна отвечать определенным нормам и периодически контролироваться. Лица, работающие с такого рода аппаратурой, должны пройти специальное обучение. Еще более жесткие правила установлены для работы с радиоактивными изотопами, не находящимися в закрытых контейнерах.

Теоретически влияние канцерогенных углеводов на работников соответствующих профессий можно ограничить, приняв особые меры для защиты кожи и слизистых оболочек. Так, необходимо после работы тщательно протереть незащищенные открытые поверхности сначала растительным маслом, а затем хорошенько вымыть мыльной водой; рабочую одежду, максимально закрывающую тело, следует держать в закрытых шкафчиках и хранить в особых раздевалках, часто менять и стирать. Желательно не привлекать к работе людей с жирной кожей, способствующей проникновению углеводов, а также лиц с дефектами кожи.

Наряду с индивидуальными мерами защиты необходимы и общие мероприятия: автоматизация некоторых процессов, контроль за чистотой воздуха с определением количества углеводов, использование в качестве смазки неканцерогенных инертных масел.

Ароматические амины и некоторые азотистые соединения попадают в организм через рот. Поэтому лучше всего работать в перчатках, а после работы, и особенно перед едой, надо тщательно мыть руки; принимать пищу на рабочем месте запрещается.

Поскольку инкубационный период опухоли и риск ее возникновения зависят от продолжительности и интенсивности контакта с канцерогенным веществом, желательно привлекать к работе на опасных участках лиц не моложе 40 лет, причем на срок не более пяти лет. Медицинское обследование следует производить раз в два года в течение более 20 лет со времени прекращения контакта с канцерогеном. Во избежание опасных последствий рекомендуется автоматизация и особенно замена канцерогенных веществ неканцерогенными аналогами.

В случаях работы с пылевидными канцерогенными веществами (асбестом, рудами) или чрезмерной запыленности рабочих мест для защиты лица обязательно следует носить маску. В целом рекомендуется увлажнять атмосферу, осуществлять надежную вентиляцию, максимально автоматизировать опасные процессы, а в особо

опасных случаях модифицировать технологию. Превосходные результаты получены на предприятиях по производству изопропилового спирта, а также на заводах по обработке газа и угля, рафинированию никеля и созданию бихроматов.

РАДИОАКТИВНОСТЬ И РАК

Канцерогенная опасность радиации настолько известна, что специальные национальные службы на основании результатов международных исследований приняли самые строгие гигиенические меры. Сейчас защита от радиации, пожалуй, наиболее хорошо технически обеспечена. И все-таки сегодня нельзя с полной уверенностью говорить о контроле, который мог бы уберечь нас от новой, еще более страшной Хиросимы, способной вызвать такое количество лейкозов и других злокачественных заболеваний, которое невозможно даже вообразить. К сожалению, государства до сих пор не выработали согласованных мер по международному контролю за ядерными испытаниями. Правда, насколько можно судить, все испытания дали лишь дозу, названную «ангажированной на всю жизнь» (она соответствует уровню двухлетней естественной радиации, равной 100 мбэр/год на человека).

Диагностическая и терапевтическая лучевая нагрузка для врачей и обслуживающего медицинского персонала соответствует воздействию естественной радиации в течение 100 дней/год. Однако здесь можно согласиться с тем, что контроль эффективен и что лучевая терапия (ее локальные дозы доходят до 5000 бэр) используется лишь для лечения злокачественных опухолей, тогда как в диагностике рентгеноскопия широко заменена рентгенографией, дающей меньшие дозы облучения.

Многие экологи высказывают опасения по поводу мирного использования ядерной энергии: их пугает мысль о том, что с ее распространением увеличится вероятность радиоактивного загрязнения окружающей среды, в частности, в случае непредвиденных аварий.

Когда речь идет о такой серьезной проблеме, мы должны подойти к ее рассмотрению объективно и честно, без каких-либо задних мыслей, взвесить как ближайшие, так и отдаленные последствия.

Начнем с возможных несчастных случаев. Хотя их вероятность невелика, нельзя исключить аварии реактора с последующим облучением персонала; при этом риск смерти колеблется от 0 до 100%. Именно так произошло в 1958 г. с югославскими физиками, у которых нам удалось произвести первые успешные пересадки костного мозга, спасшие пять человек из шести.

Если, как предполагают, в ближайшие 20 лет число несчастных случаев возрастет в 100 раз, можно ожидать примерно шести аварий в год. Следовательно, нам необходимо вооружаться самыми современными средствами для лечения последствий полного облучения: в распоряжении медиков должны быть асептические палаты, готовые к пересадке больным по возможности их собственного, хранившегося при очень низких температурах, костного мозга (согласно экспериментальным данным, подобные пересадки не только восстанавливают поврежденную ткань, но и уменьшают риск последующего развития лейкозов).

Только ли персонал предприятий, использующих ядерную энергию, рискует подвергнуться массированному облучению или же «апокалиптические» несчастные случаи могут коснуться широкого населения, и тогда наших ресурсов (возможности содержания в асептических палатах) окажется недостаточно? Как показал анализ, риск облучения 15 млн. человек, проживающих в радиусе 32 км от 100 ядерных объектов, составляет 0,3%, т. е. весьма незначителен по сравнению например с автомобильными катастрофами, от которых ежегодно гибнет 15 000 французов.

Второй тип осложнений также внушает опасение, хотя на первый взгляд кажется не столь впечатляющим. Речь идет о канцеризации (т. е. возможности повышенной заболеваемости раком) при хроническом облучении и мутагенезе, который тем опаснее, что касается генетического, наследственного материала, обеспечивающего потомство. Реальность риска при хроническом облучении доказана широкими лабораторными опытами и печальным опытом заболевания и гибели как первых радиологов, так и их потомков. По некоторым подсчетам, 8 из 10 случаев рака вызвано влиянием окружающей среды (в широком смысле). Поэтому важно обратить внимание на канцерогенное влияние ионизирующего облучения. Однако для обсуждения проблемы необходимы

элементарные знания об отношениях между дозой и ее действием.

В интервью, опубликованном в сентябре 1974 г., один из моих коллег утверждал, что, как считают в Бельгии и во Франции, «заболеваемость раком и лейкозами увеличится на десятки тысяч случаев, если сохранять в качестве допустимой ежегодную дозу облучения 0,17 рад». Но при этом он забывает, что не предусмотрено возрастание радиоактивности более чем на 1 мбэр/год, тогда как, повторяю, естественная окружающая радиоактивность составляет примерно 100 мбэр/год. Считают, что уровень радиации, связанной с работой атомных электростанций, в наше время не превышает 0,001 % от уровня естественной радиации и не превысит 0,3 % к 2000 году.

Если медики обязывают инженеров не превышать порога допустимого облучения (который значительно ниже порога естественной радиации), стоит ли бояться, по примеру моего коллеги, значительного роста заболеваний, связанных с так называемой неконтролируемой (1 %) радиоактивностью специальных промышленных предприятий?

На этот вопрос есть два ответа. Во-первых, в настоящее время уровень радиации, связанной с работой атомных электростанций (АЭС), не увеличивается и вряд ли увеличится сколько-нибудь значительно. Ее рост в окружающей среде не должен превышать 1 мбэр, а в непосредственной близости от АЭС — 5 мбэр. Во-вторых, совокупность радиоактивных отходов создает радиацию, уровень которой составляет всего 1,5 % от величины радиации всего имеющегося в природе плутония; лишь незначительная часть отходов сбрасывается в море (примерно от 10^{-5} до 10^{-4} использованного количества). Подсчитано, что для некоторых АЭС в ближайшие 30 лет количество плутония в сточных водах уменьшится в 100 раз.

Изменится ли с введением сверхмощных реакторов количество производимого сегодня плутония к 2000 году? Как показали соответствующие исследования, положение существенно не изменится, ибо плутоний, который производится обычными реакторами, употребляется сверхмощными реакторами. Поэтому распространение реакторов такого рода приведет не к повышению выхода плу-

тония, а к операциям с бóльшим количеством этого элемента.

Как видим, здесь противопоставляются отдаленный риск для населения, который я не отрицаю, но который, согласно прогнозам, весьма незначителен, и однократный, но серьезный риск, связанный с профессией или имеющий случайный характер.

Не закрывая глаза на возможную угрозу, но и не разделяя чрезмерных опасений экологов, врачи внимательно прислушиваются к доводам инженеров о надежности средств защиты. Они отвергают позицию чрезмерного страха первых и не принимают позицию чрезмерного спокойствия вторых. Они обязаны не терять самообладания, не поддаваться панике и постоянно помнить о том, что их задача — стоять на страже здоровья населения.

ПРОТИВОГАЗЫ ДЛЯ ГОРОЖАН?

Экологи справедливо сетуют на все бóльшую урбанизацию и как неизбежное следствие развития городов — загрязнение воздуха. С этим трудно не согласиться, и все учащающиеся случаи заболевания раком, даже если не считать его единственной болезнью, на возникновение которой особенно влияет загрязнение атмосферы, усугубляют нашу тревогу.

Воздух загрязнен различными вредными веществами, и прежде всего химическими. Установлено, например, что содержание 3,4-бензпирена в зависимости от географического расположения города колеблется от 0,5 до 100 мкг на 1000 м³ воздуха, причем в разных городах оно разное: так, если в Солт-Лейк-Сити оно достигает 0,5 мкг, то в Алтоне составляет 61 мкг. Концентрация четыреххлористого углерода в Лос-Анджелесе равна 1600 объемов на 10¹² объемов воздуха, тогда как над океанами она составляет лишь 50—200 объемов.

В составе городского воздуха мы находим также немало частичек пыли, в том числе асбестовой, которая, как уже говорилось, играет немаловажную роль в возникновении рака верхних дыхательных путей и бронхов.

В загрязнении воздуха повинны три главных источника: дым промышленных предприятий, который обычно чаще всего обвиняется, но на самом деле на его долю приходится лишь 22% загрязнений; выхлопные газы автомобилей, о которых говорят не столь часто, но которые

составляют 26% загрязнений, и дым от отопления собственных домов. На последний источник ссылаются реже, между тем его доля в загрязнении атмосферы достигает 52%.

Как показали сравнительные исследования, загрязнение воздуха вызывает развитие рака дыхательных путей, особенно легкого. Выявлена, например, связь между частотой этого заболевания в различных кварталах Лос-Анджелеса и степенью загрязнения воздуха углеводородами. Есть подозрения, что канцерогенные вещества, содержащиеся в воздухе, могут действовать не только на органы дыхания; сейчас изучается их связь с возникновением опухолей желудка и предстательной железы.

Первейшая обязанность городских властей — защитить население и принять меры к снижению загрязненности воздуха. Именно от них зависит осуществление профилактических мер; экологи, урбанисты и врачи играют лишь роль «консультантов», и к ним редко прислушиваются. За счет улучшения регулировки отопительных приборов, более тщательного контроля за их работой, своевременной чистки дымоходов и особенно устройства такого отопления зданий, которое позволило бы с наименьшими затратами осуществлять очистку дыма, можно было существенно снизить загрязнение воздуха продуктами «домашнего происхождения». Вред от выхлопных газов автомобилей также можно было бы уменьшить, запретив использование в черте города транспортных средств с дизельными двигателями. Их можно было бы заменить транспортом, работающим на электричестве.

Промышленные предприятия должны строиться вдали от жилых массивов и административных зданий; особенно важно было бы отделить их лесозащитными полосами, при посадке которых учитывалось бы направление ветров и течение рек. Чтобы уменьшить количество дыма и пыли, надо возводить широкие и высокие дымоходы, оборудованные системами догорания и пылеуловителями.

Однако следует подчеркнуть, что, хотя загрязнение атмосферы необходимо внимательно изучать, анализировать и принимать конкретные меры, все же его роль в накоплении канцерогенных веществ весьма скромна по сравнению с курением. Об этом красноречиво свидетельствуют результаты опроса, проведенного в Ливер-

пуле и в сельских районах Северного Уэльса. Так, смертность от рака легкого в Ливерпуле составляет 50 случаев на 100 000 человек, в Северном Уэльсе — 22 случая среди некурящих и соответственно 248 и 147 случаев (на те же 100 000 человек) среди тех, кто выкуривает не менее 20 сигарет в день.

Следовательно, личное «загрязнение» воздуха — более опасный источник риска заболеть раком. Каждый должен знать, какой вред курильщики представляют для окружающих, особенно для детей, которые находятся в помещении, где курят.

Но и табак — не единственный источник загрязнения воздуха «частного» происхождения: специалисты по изучению окружающей среды недавно установили, что 30—50 % мастик и материалов, используемых в США для покрытия стен, содержат асбест. А, как было доказано на примере шахтеров, которые добывают этот силикат, он является весьма мощным канцерогеном. Таким образом, в США оказываются под угрозой около 1 млн. человек, поселившихся только на протяжении одного 1976 г. в 200 000—600 000 домов, на строительстве которых были использованы указанные материалы.

СОЦИОЛОГИ И ГЕОГРАФЫ ПОМОГАЮТ ОНКОЛОГАМ

Очень трудно предложить или просто продумать меры профилактики рака, направленные на ликвидацию социальных и географических факторов, подозреваемых в канцерогенности или действительно обладающих канцерогенным действием. Трудности эти объясняются неясностью или совокупностью факторов их природы. Кроме того, некоторые из них могут действовать двояко — либо повышать, либо понижать частоту отдельных видов рака.

Я уже упоминал о ряде случаев лейкоза и гематосарком, которые Шимпф наблюдал у людей, контактировавших между собой. Мы также знаем о существовании общин, среди членов которых особенно часто развиваются злокачественные опухоли (в частности, у парсов половина женщин болеет раком молочной железы). Остается определить удельный вес генетических и социозологических факторов, но это требует углубленного исследования для разработки эффективных мер профилактики.

Вместе с тем известны группы людей, у которых рак встречается редко. Я уже ссыался на низкую частоту

злокачественных заболеваний в шт. Юта (США), которая на 22% меньше, чем в целом по стране. Любопытно отметить, что 72% населения этого штата составляют мормоны, известные своей воздержанностью в еде и питье. Не призывая всех людей подражать им в этом, я все же считаю очень важным изучить привычки мормонов и сравнить их с поведением остального населения страны в том, что касается выяснения канцерогенных факторов.

В США обнаружены также различия в частоте некоторых видов рака в зависимости от социального положения людей: так, некоторые лейкозы чаще встречаются в обеспеченных семьях, тогда как в более бедных распространен рак желудка.

Что же касается географических отличий, то они тоже варьируют в зависимости от вида рака. Иногда на отдельных территориях отмечается очень высокая (или очень низкая) частота заболеваемости, что затрудняет выбор профилактических мероприятий. Нередко различия объясняются целым рядом причин, однако это не должно мешать поиску связи между частотой различных видов рака в разных странах или регионах, ибо позволит выявить роль одного фактора, например избыточного питания в случае рака молочной железы.

НЕРЕАЛИЗОВАННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Из всего, о чем мы говорили и подтверждением чего является настоящая глава, следует, что современные медицинские и научные знания об общих и частных причинах возникновения рака могли бы позволить предотвратить значительное число заболеваний, если бы они автоматически вели к удалению вызывающих его причин.

При экстраполяции данных Шнейдермана, относящихся к населению США, на население Франции грубо подсчитано, что из четырех человек, умерших от рака, один мог бы быть спасен. Это составляет цифру в 24 410 человек в год: 17 000 из 20 000 — от рака легкого и гортани; 1260 из 3400 — от рака глотки и пищевода; 1250 из 6700 — от рака мочевого пузыря и печени; 1250 из 7500 — от рака молочной железы; 2500 из 7500 — от рака толстой и прямой кишки; 750 из 1900 — от рака шейки матки; 400 из 1250 — от меланом и других злокачественных опухолей кожи. (О методах, которые могли бы

быть активно использованы для снижения частоты злокачественных заболеваний, я подробно рассказывал в книге «Онкология».)

К сожалению, профилактика злокачественных заболеваний пока гораздо менее эффективна, чем могла бы быть, учитывая современный уровень наших знаний, и сейчас не видно легких путей к решению серьезных проблем. Конечно, можно издавать законы для защиты людей от тех или иных канцерогенных воздействий, особенно связанных с условиями труда. Можно также издавать законы для защиты населения от загрязнения воздуха, почвы, воды и пищевых продуктов. Но издавать законы не значит действительно защищать.

Что же касается вредных привычек отдельных людей, в частности курения, употребления спиртных напитков, кофе, излишеств в еде, то здесь возможны три варианта: запретить производство канцерогенов, на что не осмелится ни одно правительство; организовывать возможно более широкие разъяснительные кампании (но, как оказалось, они популярны лишь среди врачей); изучить психологические, социальные и экологические причины, из-за которых люди курят, употребляют спиртные напитки и кофе, слишком много едят.

Практически наиболее эффективным представляется вмешательство домашнего (лечащего) врача. Как терапевт, он должен воздерживаться от любого назначения облучения или лекарств, потенциально опасных для возникновения опухоли, кроме тех случаев, когда они совершенно необходимы. Как практик, он должен устранять, насколько возможно, патологические факторы, способствующие развитию опухолей у своих подопечных, например вылечить так называемые предраковые заболевания или повреждения, воспаления шейки матки и др. Как человек, постоянно наблюдающий семью, он должен разъяснять пациентам, за которых несет ответственность, роль индивидуальных факторов, способствующих раку, и советовать им освободиться от них по мере возможности. В отдельных случаях он должен не колеблясь (при всем уважении к врачебной этике) порекомендовать ограничить рождаемость. Как санитарный врач, он обязан следить за строгим соблюдением правил безопасности труда и устранением канцерогенных веществ. И наконец, как гражданин, имеющий специальное образование, он должен совместно с фармацевтами города, в котором прак-

тикует, интересоваться проблемами экологии, сообщать о всех нарушениях, ведущих к загрязнению окружающей среды.

ДРУГИЕ МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Я, пожалуй, чересчур много говорил о мерах профилактики, которые мы могли бы уже сегодня предпринять и которые позволили бы предотвратить один случай рака из четырех. Но при этом я руководствовался лишь одной целью: помочь тем, кто заинтересован в наиболее действенной политике профилактики, ибо видит в этом смысл здравоохранения, которое считается дешевле лечебной или исследовательской медицины.

Но как помешать людям пить, курить, слишком много есть, чрезмерно употреблять косметику, загорать, когда неизвестно, почему они это делают? Быть может, для того чтобы освободиться от какого-то волнения или страха?

Как помешать людям скапливаться в городах, работать, когда этого требует современная жизнь?

Как затормозить развитие физики, химии, микробиологии, когда борьба наций за жизнь использует их как защитную силу?

Человек всегда искал спасения от страхов в труде и в совершенствовании, которые позволяют ему двигаться вперед, даже если он не до конца осознает, куда ведет этот прогресс. В конечном счете он вверяет свое будущее науке, поскольку только она работает для его блага, природа же, как мы могли убедиться, безразлична к его особе. И только у науки человек может испросить средства для борьбы с болезнью века — раком.

С туберкулезом долгие годы безуспешно боролись с помощью профилактики, изолируя больных, помещая их в санатории. Большого эффекта это не давало — напротив, только утяжеляло положение больных, приводило к их отчуждению от семьи. Победа над туберкулезом в итоге была одержана благодаря вакцинации и лекарствам. История борьбы с этой болезнью — поучительный пример.

И, хотя в случае рака активные агенты против онкогенных вирусов находятся еще в стадии лабораторного изучения, хотя специфические вакцины еще испытываются на животных с экспериментальными опухолями, сегодня уже можно говорить о положительных результатах иммунопрофилактики, о которой говорилось в гл. 7.

Самым активным адъювантом является БЦЖ (бациллы бычьего туберкулеза). Канадский ученый Давиньон и американец Розенталь в Чикаго собрали интересные данные, доказывающие, что лейкоз вдвое реже возникает у детей, при рождении вакцинированных БЦЖ, чем у тех, кто не был вакцинирован. Полученные результаты нуждаются в дальнейшей проверке и исследованиях. С этими предложениями Розенталь и я обратились в ВОЗ ¹.

¹ Всемирная организация здравоохранения.— *Прим. ред.*

Глава 10

ЛЕЧЕНИЕ

Польза от имеющихся знаний в их применении.

Конфуций

Современный уровень медицинских знаний позволяет в одном случае из четырех предупредить развитие рака. Осуществление профилактики встречает государственную поддержку, но, несмотря на принимаемые меры, необходимо подчеркнуть пока еще невысокую результативность профилактических мероприятий и отсутствие реальных путей повышения их эффективности. И даже при осуществлении наиболее успешных предупредительных мер в трех случаях из четырех неизбежно развивается злокачественная опухоль. Поэтому в походе общества против рака нецелесообразно проводить профилактику за счет средств и усилий, которые могут быть направлены на лечение раковых больных.

Ежегодно во Франции диагностируется 160 000 новых случаев рака, из которых примерно 120 000 заканчивается смертью. Иными словами, от рака ежедневно умирает свыше 300 французов: одна смерть из пяти — таковы последствия этого истинного бича общества.

Хотя опухоли реже встречаются у детей, чем у взрослых, к сожалению, и в детском возрасте они не редки: от рождения до пяти лет рак поражает около 25 человек из каждых 100 000, т. е. примерно 16 000 детей в нашей стране, из которых 1000 умирают. Частота этого заболевания снижается до 13 на 100 000 человек в десять последующих лет, однако вновь увеличивается с 30 лет и достигает цифры 1990 на 100 000 человек в возрасте 80 лет. Рак — главная причина смертности населения; он опережает болезни сердца и сосудистые заболевания мозга. Несмотря на успехи лечения, риск смерти от рака не перестает увеличиваться с начала нынешнего века прежде всего из-за абсолютного роста заболеваемости и в связи с удлинением среднего срока жизни людей и увеличением численности населения.

Чаще всего рак обнаруживается по одному или нескольким разнообразным патологическим признакам. К ним относятся образование опухоли, патологические выделения (в частности, кровотечение), признаки сдавления органов, расстройства общего состояния или иные, казалось бы совсем банальные, проявления болезни.

Иногда больной сразу обращается к врачу, чаще же он ждет несколько недель или месяцев, чтобы удостовериться в постоянстве выявленных нарушений здоровья. Очень часто он должен сначала привыкнуть к мысли, что является носителем тяжелой патологии. По статистическим данным, женщины в среднем только через 28 недель обращаются к врачу по поводу изменений, обнаруженных в молочной железе.

После обращения к врачу принятые меры строги и разворачиваются в несколько последовательных этапов. Прежде всего производится детальный опрос больного. Следует еще и еще раз подчеркнуть, что общие и функциональные проявления рака самые разнообразные. Вопреки представлениям многих боль не является симптомом, исключающим диагноз злокачественной опухоли; одинаковое внимание должно быть уделено как пациентам, панически боящимся рака, так и вполне уравновешенным людям.

Клиническое обследование (осмотр, пальпация, ректальное или влагалищное исследование) имеет первостепенное значение при многих локализациях опухоли. Эти виды обследования доступны всем врачам, тем не менее они часто трудоемки; пальпация опухоли молочной железы, чрезвлагалищное определение опухоли матки или яичника, пальцевое исследование прямой кишки или предстательной железы требуют от врача достаточной тренировки, чтобы он мог получить соответствующую информацию.

Конечно, злокачественные заболевания имеют ряд общих черт, которые отличают их не только от доброкачественных опухолей, но и от «воспалительных» инфекционных и неинфекционных поражений. Однако опытный клиницист знает, что эти отличия сугубо схематичны.

Локализация и вид опухоли во многом определяют трудности клинического обследования, когда до получе-

ния лабораторных данных следует предположить или заподозрить наличие рака.

Наиболее ненадежной представляется постановка трех диагнозов: рака кожи, рака молочной железы (даже для опытного онколога) и рака женских половых органов (даже для самого знающего гинеколога). Терапевт, семейный (домашний) врач или специалист проявляют элементарную честность, когда воздерживаются от оценки своих клинических наблюдений и ожидают мнения более опытного коллеги и особенно результатов дополнительных исследований.

Как правило, пока не завершено полноценное, но строго ограниченное самым необходимым исследование, врач при обращении к нему по поводу подозрительного в отношении рака симптома не отрицает возможности развития злокачественной опухоли.

Разумеется, экстренность исследований варьирует в каждом конкретном случае, но в принципе, чем раньше производится решающий анализ, тем больше надежды на излечение. Прав тот семейный врач, который *a priori*, не тревожа своего пациента, подвергает его нужным исследованиям, чтобы исключить возможность рака, если он не может этого сделать на основании одного только клинического обследования. Никакой врач, невзирая на титулы, не позволит себе связать малейшее кровотечение с воспалением или доброкачественной опухолью, переутомление — с простой усталостью..., он посоветует пациенту — в зависимости от характера жалоб и обнаруженных симптомов — провести радиологическое, радиоизотопное (сцинтиграфия), термографическое и другие лабораторные исследования (в том числе биохимические, иммунологические, гематологические), а также визуальные (инструментальные) исследования. К последним относятся осмотр половых органов с зеркалом ¹, осмотр глотки специальным зеркалом, бронхоскопия, эзофагоскопия, гастроскопия, дуоденоскопия, ректоскопия, ректосигмидоскопия, колоскопия и др. В настоящее время произведена замена большинства жестких эндоскопов инструментами одновременно гибкими и управляемыми: фиброскопами, оптическая часть которых состоит из нитей стек-

¹ Сейчас получил распространение метод кольпоскопии, при котором шейку матки и влагалище осматривают посредством прибора с сильным освещением.— *Прим. перев.*

ловолокна, заключенных в гибкую манжету, что делает этот вид обследования более надежным и менее травматичным для больного.

Независимо от результатов всех этих исследований врач, даже если он после них убежден в злокачественной природе заболевания, обязан подтвердить ее микроскопическим исследованием опухоли, небольшие кусочки которой могут быть взяты методом так называемой биопсии. Кусочек фиксируют и делают тонкие срезы, которые окрашивают и рассматривают в микроскоп. При этом исследование как структуры ткани (отсюда термин: «гистологическое исследование»), так и клеток лежит в основе диагноза рака и его варианта. Только лейкозы и некоторые родственные им заболевания могут быть диагностированы по состоянию клеток, полученных путем пункции («цитологическое исследование»). В случае так называемых солидных опухолей цитологическое исследование лишь сугубо ориентировочно: диагноз ставится по результатам гистологического исследования ¹.

Иногда многочисленные тщательные исследования не позволяют прийти к определенному заключению. В таких случаях обследование следует повторить через некоторое время. Врач предупреждает больного о том, что клинические и другие методы исследования не исключают возможности наличия злокачественной опухоли в начальной стадии и что этот диагноз невозможно отвергнуть раз и навсегда.

ВЫЯВЛЕНИЕ

Значительное число больных относятся к разряду неизлечимых либо потому, что они поздно обращаются к врачу с уже развитой опухолью, либо потому, что она проявилась в распространенной стадии и это исключает возможность радикального лечения, либо же потому, что сами больные слишком долго выжидали.

В связи с этим возникла идея активного выявления опухолей в надежде обнаружить их на самых разных стадиях развития.

¹ Опытные цитологи во многих случаях дают возможность поставить точный диагноз, имеющий не меньшую достоверность, чем диагноз по результатам гистологического исследования.— *Прим. ред.*

Вряд ли нужно говорить о том, что не существует единого теста, способного выявить все виды рака, будь то начальные или развитые формы. Следовательно, приходится прибегать к различным методам в зависимости от локализации и/или типов выявляемых опухолей. Достаточно их назвать, и станет понятно, что врачам удастся активно выявлять лишь те опухоли, которые доступны для распознавания при профилактических осмотрах. Это рак кожи, молочной железы, шейки матки, рта и глотки. Первые два распознаются в ходе клинических обследований, а малейшее подозрение на рак молочной железы служит поводом для рентгенологического исследования (в том числе методом ксерографии); при подозрении на рак шейки матки требуется гинекологическое исследование с зеркалом, эксфолиативная цитология, т. е. микроскопическое исследование влагалищного мазка, взятого во время исследования. Последний метод особенно важен, поскольку от него ожидают не столько точного диагноза, сколько ответа на вопрос: необходима ли биопсия, которая должна быть сделана во всех случаях, когда имеется хотя бы малейшее подозрение.

Некоторые опухоли выявляются при самообследовании не менее успешно, чем при медицинском осмотре. К ним относятся раки кожи, полости рта и молочной железы.

Среди злокачественных опухолей кожи ранний диагноз имеет самое большое значение при черном раке, или меланоме: опухоль может развиваться в родимом пятне, поэтому любое подозрительное изменение внешнего вида или объема родимого пятна после травмы или хотя бы трения должно стать предметом обязательного медицинского обследования.

Что касается рака молочной железы, то он так часто возникает у женщин (53 случая на 100 000 человек), а прогноз, равно как и степень обезображивания, вызванного лечением, настолько зависит от стадии развития в момент обнаружения, что следует рекомендовать всем женщинам ежемесячное самообследование. Техника его заключается в следующем:

1. Встаньте перед зеркалом со свободно опущенными вдоль туловища руками и тщательно осмотрите обе груди с целью обнаружения изменения их формы или объема. Ищите морщину, вдавление кожи или деформацию соска.

2. Положите обе руки на голову и вновь ищите те же изменения; отметьте, выявляет ли данное движение какую-либо аномалию.

3. Прилягте на постель, положите подушку под левое плечо, а левую руку на голову. Выпрямленными и сомкнутыми пальцами правой руки ищите узелок или уплотнение в левой молочной железе сначала с внутренней стороны, начиная со средней линии тела по направлению к соску, затем вниз.

4. Вытяните руки вдоль туловища и выпрямленными пальцами исследуйте подмышечную впадину и наружную часть молочной железы от под мышки к соску, затем вверх и, наконец, сосок и область, его окружающую.

5. Сдавите сосок, отметьте, не появляется ли из него жидкость, и в случае надобности посмотрите, какая это жидкость.

6. Ту же процедуру повторите с правой молочной железой, которую вы будете обследовать левой рукой.

Чтобы лучше почувствовать изменения, указанные манипуляции лучше производить после умывания (ванны) влажными и слегка намыленными пальцами.

Однако систематическое самообследование пока еще позволяет выявлять лишь 0,63% случаев рака молочной железы; в 96,7% случаев он обнаруживается случайно, а следовательно, относительно поздно. Это означает, что сейчас, когда санитарные знания женщин недостаточны, необходимо развивать систематическое врачебное обследование. Оно, увы, проводится еще слишком редко, ибо при этом сегодня выявляется лишь 2,5% злокачественных опухолей молочной железы. Подчеркнем, что такое обследование необходимо для женщин с повышенным риском заболевания раком молочной железы, показателями которого являются: 1) рак противоположной молочной железы в прошлом; 2) большая частота рака молочной железы в семье; 3) возраст старше 50 лет; 4) поздняя первая беременность; 5) небольшое число или отсутствие беременностей и грудного вскармливания; 6) высокое социально-экономическое положение; 7) наличие так называемой фиброзно-кистозной мастопатии, болезни Реклю, фибромы, аденомы, кисты и/или подозрения на их наличие, выявленного при маммографии или ксерографии.

В настоящее время выявление рака шейки матки наиболее эффективно и наилучшим образом организовано в большом количестве стран, хотя, на мой взгляд, оно

пока еще относится к чисто врачебным мероприятиям. Диагноз устанавливается главным образом по внешнему виду клеток, полученных при взятии мазка во время обследования с зеркалом, что требует высокой квалификации. Успешность этих исследований с каждым годом возрастает. Число ложно положительных заключений снизилось с 6,6% в 1943 г. до 0,04% в 1948 г.; число ложно отрицательных заключений за этот же период не превышает 8%.

Я упомянул о том, что только врач способен выявить рак шейки матки. Однако в Дании ведется эксперимент, при котором женщине самой доверяется взятие материала для анализа. С этой целью ей дается пластмассовая пипетка с жидкостью, которую она вводит во влагалище, а затем отсасывает в пипетку, после чего пипетка с жидкостью сдается в лабораторию. Как утверждают, процент ошибочных результатов не превышает 12.

Опыт выявления рака шейки матки во всех странах позволяет сегодня сделать вывод о несомненной его пользе: с тех пор как начали широко применять вышеописанные методы выявления опухолей, стали вполне убедительными и яркими статистические данные о частоте распознавания рака шейки матки на самой ранней, неинвазивной стадии.

Как я уже объяснял, пока не существует единого теста, который позволял бы диагностировать скрытые раки, однако можно надеяться, что, благодаря иммунологическим, гормональным и химическим исследованиям, будут получены целые «батареи» тестов, выявляющих в крови следы веществ, выделяемых раковыми клетками, т. е. «маркирующих» или «трассирующих» веществ. Поскольку такие тесты еще не используются на практике для выявления рака, а применяются лишь для раннего диагноза возможных рецидивов после лечения, я изложу их в соответствующем разделе.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Показания к лечению и прогноз зависят не только от микроскопической характеристики рака и того органа, где он возник и развился. Они зависят также от других факторов: точной локализации в органе, местного распространения в органе или вне его, в частности от наличия региональных и отдаленных метастазов, общей сомати-

ческой и психической реакции организма. Это значит, что кроме диагноза врач должен до начала лечения установить как можно полнее и точнее все указанные подробности.

Средства для этого те же, что и для диагностики: клинические, радиологические, изотопные, биохимические, биологические, цитологические и гистологические исследования. Именно такого рода исследования позволяют сейчас обследовать каждый орган, каждую систему, каждую функцию.

Порой итог оказывается настолько сложным, что его выражают кодом. Преимущество кодирования состоит в ускоренном решении вопроса о необходимом лечении, облегчении составления и понимания истории болезни и обмена информацией между специалистами. Вместе с тем имеется и ряд недостатков. К ним следует отнести некоторое упрощение выражений, научную косность, связанную с медлительностью установления кодов (кооперированными группами), чрезмерное «уважение» к кодам на том основании, что они составляются под эгидой международных органов (кстати, необязательно компетентных), и не в последнюю очередь отталкивающий характер, который представляет для некоторых всякое кодирование номенклатур. Однако в данном случае преимущества метода преобладают над его недостатками.

Длительное время считалось (хотя в настоящее время это стало предметом дискуссий), что опухоль вначале развивается только в месте ее возникновения, затем метастазирует в ближайшие лимфатические узлы и, наконец, дает отдаленные метастазы. На основе этой концепции была введена классификация злокачественных опухолей по стадиям: первая — ранняя стадия — соответствует росту опухоли на месте ее возникновения, вторая характеризуется проявлением дальнейшего местного роста опухоли, третья — распространением в ближайшие к опухоли зоны, прежде всего в лимфатические узлы, и четвертая — распространением опухоли по организму (так называемой генерализацией процесса). Этой классификацией и по сей день пользуются для описания тех опухолей, которые еще не классифицированы по системе TNM. Действительно, существует тенденция заменять классификацию по стадиям новой, установленной по предложению Денуа Международным противораковым союзом и основанной на трех главных параметрах, выражающих:

1) состояние первичной опухоли (до всякого лечения) (T); 2) возможное вовлечение лимфатических узлов (N) — (от *nodulus lymphaticus* — *лат.*) и 3) возможные метастазы (M). Отсюда сокращенное название этой классификации — TNM. Маркировка этих состояний учитывает лишь клинические и частично микроскопические данные.

Новая классификация относительно легко используется при раке молочной железы и несколько сложнее при других опухолях, в частности внутренних органов. Ее можно дополнить микроскопической классификацией, которая учитывает степень инфильтрации тканей и органа опухолью, для выражения чего пользуются символом P (от *pathologie* — наука о микроскопическом исследовании ¹⁾) — от P₀ до P₄, и степень дифференцировки опухоли. Для некоторых опухолей учитывают и степень распространения по лимфатическим путям (L) или по венам (V).

Не менее важна оценка скорости роста опухоли (о ней говорилось в гл. 2), которая выражается по возможности временем удвоения объема. К сожалению, эта скорость чаще всего выявляется уже при опросе больного, на основании которого врач пытается как можно точнее определить время первого появления опухоли, ее размеры в разные периоды развития до обращения к врачу. Для большинства тканей различают злокачественные опухоли с медленным и быстрым ростом. Последние с точки зрения прогноза часто менее благоприятны.

Следует отметить, что некоторые опухоли обнаруживаются лишь по признаку поражения регионарных лимфатических узлов или при наличии отдаленных метастазов. Это служит поводом для поиска первичной опухоли, которую не всегда удастся найти. Некоторые злокачественные опухоли проявляются лишь общими изменениями. Наиболее интересные из них — так называемые паранеопластические синдромы; они возникают в результате производства опухолевыми клетками таких веществ, как гормоны, которые вырабатывают и нормальные клетки, но в меньшем количестве, либо веществ, которые нормальные клетки не вырабатывают. Однако в патологически измененных клетках эти вещества продуцируются в результа-

¹ В отечественной медицинской литературе принят термин «патоморфология». — *Прим, перев.*

те исчезновения подавляющих факторов — депрессии (см. гл. 2). После удаления опухоли синдром может исчезнуть.

ЧЕТЫРЕ ВИДА ОРУЖИЯ

Нелеченый рак убивает через определенное время, которое зависит от сопротивляемости организма.

Влияние опухоли на организм, конечно, различно и зависит от органа и даже отдела пораженного органа, от объема и структуры опухоли, от мест осложнений, таких, как изъязвление (источник анемии), инфекция (источник лихорадки), от распространения в лимфатические узлы и от отдаленных метастазов, которые сами являются причиной осложнений, зависящих от темпа роста опухоли (быстро растущий рак скоро вовлекает организм в «соревнование» за питательные вещества).

Последствия развития рака для организма разнообразны и зависят от нарушений физиологических функций, являющихся следствием влияния опухоли и ее метастазов на различные ткани организма и находящихся в зависимости от нормальных и патологических функций, присущих опухолевым клеткам.

Нарушения нормальных функций различны при разных видах злокачественных опухолей; они связаны также с особенностями поражений ткани. Так, недостаточность костного мозга, а значит, и крови — одно из главных проявлений острых лейкозов; лимфоцитарная и, следовательно, иммунная недостаточность очень часто встречается у больных, страдающих некоторыми формами лимфогранулематоза (болезни Ходжкина); печеночная недостаточность, напротив, встречается лишь как исключение при первичном и вторичном раке печени; почечная недостаточность редка при раке почки.

Проявления, связанные с патологическими функциями, зависят от секреции или экскреции некоторых веществ раковыми клетками с последующим их накоплением в организме. В некоторых случаях развиваются упомянутые выше паранеопластические синдромы.

Во избежание этих осложнений больные раком должны подвергаться лечению как можно раньше в любой ситуации. Современная онкология оснащена четырьмя видами оружия. К самым старым из них относится хирургия, что не мешает ей совершенствоваться и технически

и с точки зрения показаний к ее применению. Лучевая терапия, рожденная на заре текущего столетия, два десятка лет назад сделала огромный шаг вперед, благодаря внедрению сверхпроникающей радиации, излучаемой под действием высокой энергии. Химиотерапия находится на пороге своего двадцатилетия и становится взрослой: она утратила иллюзии, свойственные юности, но если химиотерапевт сумеет взять от нее хотя бы то, что она может дать, он с ее помощью сумеет многого добиться¹. Иммунотерапия, предложенная мною в 1962 г., пока делает лишь первые шаги.

ШПАГА

Хирургия — метод лечения такой же древний, как сама медицина, о чем свидетельствует Гиппократ, посвятивший ей 10 трактатов, — может быть использована как средство местного удаления опухоли, как паллиативное лечение или как способ изменения некоторых физиологических процессов.

Радикальная лечебная хирургия жаждет удалить все опухолевые клетки. Ее применение тем проще, чем меньше опухоль, а сама операция тем ограниченнее, чем меньше опухоль инфильтрует окружающие ткани и расположена ближе к поверхности. При этом хирурги учитывают ряд положений о поведении опухолевых клеток и тканей: а) некоторые опухоли, даже на самых ранних стадиях, имеют несколько очагов; б) опухолевые клетки обладают более слабой сцепленностью, чем соответствующие нормальные клетки. Сцепленность может быть даже нулевой (при меланоме), что частично объясняет миграцию опухолевых клеток в соединительную ткань; в) миграция клеток осуществляется вдоль апоневрозов, мышечных футляров, иногда на несколько сантиметров; г) возможно распространение опухолевых клеток по лимфатическим сосудам вплоть до регионарных лимфатических узлов. Хирург отлично знает те лимфатические узлы, через которые проходит лимфа, оттекающая от разных органов и анатомических зон. Однако он также знает, что путь

¹ Разновидностью химиотерапии является энзимотерапия опухолей, заключающаяся в применении ферментов (и коферментов), специфически разрушающих субстраты, к недостатку которых опухолевые клетки оказываются более чувствительными, чем нормальные. — *Прим. ред.*

опухолевых клеток не всегда осуществляется по законам логики и что им удастся преодолеть или обойти некоторые барьеры.

Для осуществления радикальной хирургической операции часто приходится удалять не только саму опухоль, но и весь орган, если это анатомически и физиологически допустимо. Удаление опухоли должно сопровождаться широкой резекцией окружающих тканей, особенно при карциномах. Риск распространения опухоли по лимфатическим путям очень часто вынуждает хирурга планово удалять лимфатические узлы для контрольного микроскопического исследования, даже если они кажутся здоровыми.

Радикальная хирургическая операция обеспечивает удаление узлов, по крайней мере, первого порядка (регионарных лимфатических узлов), а также тканей, через которые проходят лимфатические пути к этим узлам. Самая удовлетворительная с теоретической точки зрения резекция одним блоком при одних опухолях производится относительно легко, при других труднее, невозможна или ограничена по объективным показаниям.

Калечащие операции оправданы лишь в тех случаях, когда они значительно повышают шансы на выживание больного по сравнению с более консервативными методами лечения, что бывает далеко не всегда.

Поиск максимальной безопасности не освобождает хирурга от поиска анатомической, физиологической и эстетической экономии. Существуют такие условия расположения опухоли, когда широкое удаление лимфатических узлов излишне.

Противопоказания к радикальным хирургическим операциям становятся все более редкими: успехи анестезиологии и реаниматологии помогли преодолеть трудности, связанные с нарушением общего состояния или преклонным возрастом больных. Единственными твердыми противопоказаниями остаются выявленные отдаленные метастазы и иногда такое местное распространение опухоли, когда ее полное удаление невозможно.

Паллиативные операции могут явиться методом симптоматического лечения. Они чаще всего применяются в экстренной хирургии для восстановления функции, находящейся под угрозой, или для улучшения самочувствия больного (например, отведение кишечного содержимого при раке, нарушающем проходимость пищеварительного

тракта). Паллиативные операции в виде пересечения чувствительных нервов применяются для уменьшения болей.

К физиологической хирургии прибегают чаще всего для создания гормональной недостаточности. Она применяется при некоторых гормонозависимых опухолях, особенно молочной и предстательной желез. Это может быть кастрация, удаление надпочечников или даже гипофиза. Согласно недавним исследованиям, такие вмешательства в деятельность эндокринной системы эффективны (а следовательно, обоснованно показаны) при раке молочной железы лишь в том случае, если при обязательном исследовании рецепторов эстрогенов они обнаружены в ткани опухоли этого органа.

АРТИЛЛЕРИЯ

Лучевая терапия является канцеростатическим и канцеролитическим агентом, поскольку радиоактивное облучение опухоли лишает клетки способности делиться или убивает их.

Радиация, используемая для лечения, представляет собой либо фотоны с высокими энергиями, либо другие элементарные частицы или фрагменты атомных ядер.

Используемые для терапии рентгеновские лучи возникают при воздействии электронных пучков на металлические пластины и принадлежат к изучению той же природы, что и видимый свет, но с большей частотой и соответственно меньшей длиной волны ($0,03\text{--}20\text{ \AA}$). Энергия этих лучей зависит от энергии электронов пучка. Другим видом фотонов являются гамма-лучи, которые испускаются радиоактивными веществами: их энергия, выражаемая в миллионах электронвольт (МэВ), зависит от источника излучения.

В качестве излучения для лучевой терапии используются электроны, позитроны, нейтроны, мезоны и другие частицы. В широкой практике используются только электроны.

Радиация действует на организм и его ткани двояким образом: возбуждением и ионизацией атомов.

Возбуждение заключается в переходе электронов с одного энергетического уровня на другой, более высокий. Подобные атомы становятся более химически активными, чем в невозбужденном состоянии; химические связи могут создаваться или прерываться, что вызывает распад макромолекул.

Ионизация возникает при потере атомом электрона. Образующиеся при этом положительно заряженные ионы химически весьма активны: их образование также может создавать или прерывать химические связи.

Биологические последствия облучения наблюдаются на разных уровнях молекул, тканей и целостного организма.

Вышеназванные физико-химические явления влекут за собой изменения на молекулярном уровне. Речь идет о двух процессах: в случае прямого действия они влияют на биологически активную по своим свойствам молекулу; в случае косвенного действия влияние оказывается не на биологическую молекулу, а на молекулы воды, которые ее окружают. Последние разрываются, вызывая образование свободных радикалов, которые в свою очередь действуют на крупные биологические молекулы. Таким образом, радиация выключает ферменты и метаболические системы, в частности обеспечивающие синтез ДНК и РНК.

На клеточном уровне самое значительное первичное действие выражается в повреждении хромосом, которые в силу особенностей структуры (размера и формы) чрезвычайно чувствительны: они способны разбиваться на фрагменты и вновь соединяться, но уже с фрагментами другой хромосомы или оставаться изолированными. Во всех случаях происходит торможение деления клеток. Действие облучения в терапевтической дозе проявляется чаще всего лишь в момент деления клетки, в дальнейшем клетка лишается этой способности: наступает так называемая отсроченная гибель.

В зависимости от типа лучевой терапии используются различные единицы измерения: основными из них являются Р (рентген), рад, бэр, Ки. В качестве единицы разности потенциалов используют В, кВ и МВ, а в качестве единиц энергии — эВ (электронвольт), кэВ, МэВ.

Количественная характеристика излучения имеет важное значение. Так, глубина проникновения лучей и их распространение в тканях (возможность достигнуть опухоли, особенно в зонах, отдаленных от источника излучения) зависят от природы и энергии облучения, а также от расстояния тканей до источника излучения.

Интенсивность рентгеновских или гамма-лучей экспоненциально уменьшается при распространении в тканях организма. Это означает, что если при прохождении лу-

чей через ткани толщиной 2 см доза уменьшается со 100 до 80%, то при толщине ткани 4 см она будет составлять 64%, при толщине 6 см уменьшится до 51% и т. д. Однако необходимо подчеркнуть, что уменьшение интенсивности пучка фотонов происходит тем медленнее, чем выше их энергия. Величина дозы излучения, получаемой опухолью, зависит также от расстояния до источника излучения: чем оно меньше, тем быстрее падает доза.

Следовательно, успешная лучевая терапия поверхностных опухолей может быть осуществлена фотонами слабой энергии — рентгеновским излучением, тогда как лечение глубоко лежащих опухолей требует фотонов высокой энергии.

Отметим также, что вторичные электроны, выбиваемые фотонами высокой энергии, имеют меньшую длину свободного пробега и практически то же направление, что и пучок фотонов. В результате начальная доза излучения быстро растет, а затем экспоненциально уменьшается. Особое распределение этой дозы фотонов представляет значительный интерес с точки зрения возможности снижения дозы фотонов высокой энергии для сохранения поверхностных тканей и повышения эффективности облучения в глубине. Для данного вида излучения доза остается примерно постоянной на всем пути и резко падает до нуля в конце, поскольку в тот момент, когда энергия электронов падает ниже 100 кэВ, длина свободного пробега электронов резко уменьшается. При облучении поверхностных опухолей энергия электронов должна быть рассчитана таким образом, чтобы мишень (опухоль) была интенсивно облучена, а подлежащие здоровые ткани избежали повреждения.

Чувствительность клеток к лучевой терапии, измеряемая соотношением дозы и эффекта, подчиняется общему закону, а также зависит от некоторых факторов, способных его изменить.

Общий закон отражает соотношение между дозой, полученной данной популяцией клеток (свыше 200 рад), и числом погибших клеток. Так, в классическом опыте на животных применение однократной массивированной дозы 100 рад оставляет 1 из 1000 (10^3) клеток, способную делиться, 3000 рад — 1 клетку из 10^6 , 4500 рад — 1 клетку из 10^9 и 6000 рад — 1 клетку из 10^{12} .

Факторы, влияющие на чувствительность клеток к

лучевой терапии, могут быть как общими для здоровых и опухолевых тканей, так и специфичными. Чувствительными к тем дозам, которые могут быть использованы без развития необратимых расстройств организма, оказываются только клетки, способные к делению или уже размножающиеся. Так, нервные клетки, которые не делятся или едва делятся, менее чувствительны, чем клетки крови или репродуктивные клетки именно потому, что вредоносное действие радиации часто проявляется после одного или нескольких делений. Как оказалось, клетки по-разному реагируют в зависимости от фазы цикла, в которой они находились в момент облучения. Принято считать, что чувствительность клеток повышается в период митоза, в конце периода G_1 и в начале периода S . И напротив, их сопротивление облучению растет в начале периода G_1 и в конце периода S .

Разумеется, радиобиологи, занятые поисками других внутренних факторов, попытались с помощью внешних воздействий оказывать влияние на радиочувствительность клеток. Они показали, что кислородное голодание снижает чувствительность клеток, следовательно, процесс разрушения клеток можно усилить в три раза адекватным окислением облучаемых тканей.

Возникает очень важный вопрос: существует ли различие между чувствительностью нормальных и опухолевых клеток? Ответ отрицателен: раковые клетки не обнаруживают значительно большей чувствительности к облучению по сравнению с нормальными клетками. И те и другие подвержены влиянию уже известных факторов на радиочувствительность.

Однако существуют еще не выясненные факторы, и радиологи не могут с уверенностью объяснить, чем вызваны различия при сравнении реакции на облучение нормальных и опухолевых тканей, а также различных опухолей.

На практике, по крайней мере для лечебных целей, при расчете доз нельзя опираться на понятие радиочувствительности. Более важным является понятие радиоизлечимости (или радиоэрадикации целой популяции опухолевых клеток), которое должно изучаться параллельно с вопросом о допустимых лучевых поражениях нормальных тканей, окружающих опухоль.

Здесь мы вновь вынуждены отмечать значительные колебания результатов в зависимости от вида тканей и

природы опухолей. Радиоизлечимой считают ту опухоль, которая может быть полностью разрушена облучением без большого риска серьезных повреждений окружающих здоровых тканей, что, кстати, зависит и от локализации рака, и от дозы облучения.

Можно установить терапевтический индекс, который указывал бы на соотношение между дозой, переносимой нормальными тканями, и дозой, необходимой для полного уничтожения опухоли. Именно этот индекс лучевые терапевты стремятся повысить путем адекватного выбора типа и методик облучения, позволяющих максимально поразить опухолевые ткани и минимально повредить нормальные. Для этого используют, в частности, перекрестное облучение, точное определение облучаемого объема (облучение ограниченного объема лучше переносится, чем обширное облучение). Врач определяет фракционирование и ритм облучения — ведь одно из наиболее существенных различий между опухолевыми и нормальными тканями заключается в их способности к регенерации.

Известно, что нормальные ткани обладают способностью восстанавливаться (регенераторная способность) (см. гл. 1), которая зависит от весьма сложных, но предвидимых физиологических механизмов, ибо многие детали этих процессов известны.

Различия в возможностях регенерации полезны для больных только потому, что здоровые ткани восстанавливаются лучше. При этом отметим, что принципиальной разницы между процессами регенерации нормальных и опухолевых тканей нет. В обоих случаях восстановление обусловлено действием ферментов, способных стимулировать восстановление даже при повреждении ДНК клеток. Эти ферменты метко названы репаразами.

Способность к клеточной регенерации — один из важных факторов, обеспечивающих нечувствительность некоторых злокачественных опухолей к лучевым воздействиям, которая может быть первичной, т. е. вызываться сразу, или вторичной — после нескольких сеансов облучения.

Другой причиной нечувствительности некоторых опухолей к лучевой терапии является их бедность кислородом, что объясняется плохим кровоснабжением.

Разумеется, радиорезистентность можно принимать во внимание лишь для объяснения чувствительности опухоли к облучению, но не для объяснения неудач лучевой

терапии. Последние встречались раньше гораздо чаще, поскольку специалисты прошлых лет не обладали такими источниками излучения и теми знаниями, которые нам доступны сегодня.

Однако прогресс лучевой терапии, как и в других лечебных специальностях, зависит от глубины понимания опухолевого заболевания, подлежащего лечению. Один из самых замечательных успехов достигнут в лечении болезни Ходжкина (лимфогранулематоза). Исследования, проведенные на протяжении 15 лет, показали, что для того, чтобы избавиться от опухоли, необходимо облучить высокой дозой не только всю совокупность пораженной лимфатической территории, но и соседние анатомические участки, так как именно в них чаще всего возникают рецидивы.

В качестве источников облучения используют либо рентгеновские источники излучений, либо радиоактивные препараты или ускорители заряженных частиц.

Существуют три типа генераторов излучений: низковольтные рентгеновские аппараты (25—100 кВ), испускающие лучи с энергией ниже 0,1 МэВ (букитерапия, контактное лечение), аппараты среднего напряжения (200—400 кВ) для традиционной лучевой терапии, испускающие лучи с энергией 0,2—0,4 МэВ; бетатроны и линейные ускорители, испускающие лучи с энергией 4—35 МэВ.

Бетатрон представляет собой ускоритель электронов. Главной его частью является электромагнит, между браншами которого помещается кольцевидная камера с глубоким вакуумом, куда вводятся электроны. Увеличение магнитного поля ускоряет их до такой степени, что они приобретают скорость, близкую к скорости света.

Линейный ускоритель, как и бетатрон, дает электроны с высокой энергией (5 и 40 МэВ). Он состоит из длинной трубки, перегородженной диафрагмами, расположенными на различных расстояниях друг от друга; между ними создан глубокий вакуум. Бета-частицы, испускаемые группами, постепенно ускоряются электрическим полем.

В бетатроне и линейном ускорителе можно вставить на пути выхода электронов платиновую пластинку, чтобы получить пучок фотонов высочайшей энергии.

Кобальтовая «бомба» устроена в принципе просто. Источник излучений в виде радиоактивного кобальта высокой удельной радиоактивности заключен в защитную камеру («головку», толстые стенки которой состоят из воль-

фрама и свинца). Коллиматор позволяет регулировать размеры пучка гамма-лучей высокой энергии (1,17 и 1,33 МэВ), испускаемого источником излучения.

Цезиевая «бомба» (цезий-137) также представляет собой камеру, содержащую изотоп, который испускает гамма-лучи высокой энергии (0,7 МэВ).

Перечисленные аппараты позволяют применять телерадиотерапию. Испускаемое кобальтом-60 высокоэнергетическое излучение и в еще большей мере излучение от ускорителей способны проникать глубже в ткани, а ограничение их пучка точнее, чем при традиционной лучевой терапии, что дает возможность практически без риска облучать опухоли, расположенные близко к «критическим» здоровым тканям (спинной мозг, глаз). Эти излучения менее чувствительны к различиям в составе и плотности тканей, они меньше адсорбируются костной тканью, поэтому можно почти не опасаться передозировки, а следовательно, возможности некроза.

Внутриутробную лучевую терапию долгое время называли кюриотерапией, так как она ограничивалась применением радия-226. Радий помещали в иглы, которые вводили в опухоль, либо в герметически закрытые трубочки или формочки, которые располагали в контакте с опухолью. Этот вид облучения в связи с его очень высокой энергией требует защитных мер, которые очень трудно обеспечить. Цезий-137 и иридий-192 легче в обращении, и их использование в виде зерен (плезиотерапия) или ниток (эндордиотерапия) представляет значительный шаг вперед, так как энергия этих лучей меньше и защита от них упрощена. В последнее время иридий-192 применяется все шире. Для лечения кожных поражений можно также пользоваться пластинками с фосфором-32 или стронцием-90.

Некоторые радиоактивные изотопы применяются в виде коллоидных растворов (например, радиоактивное золото-198 и особенно фосфор-32), которые вводят в экссудаты, вызванные некоторыми видами рака в плевральной или брюшной полостях.

Примером внутриутробной, или интерстициальной лучевой терапии может служить имплантация зерен иттрия-90 в гипофиз для разрушения железы, что равноценно ее удалению. Последнее иногда показано при лечении некоторых гормоночувствительных злокачественных опухолей (например, молочной железы).

Так называемая метаболическая лучевая терапия основана на специфическом клеточно-тканевом тропизме, связанном с химической характеристикой определенных веществ; при этом происходит концентрация радиоактивного изотопа в тех тканях, которые способны его поглощать. Так, например, радиоактивный иод-131, испускающий бета- и гамма-лучи, избирательно адсорбируется в щитовидной железе, нормальной или пораженной раком, при условии, что раковые клетки не полностью потеряли дифференцировку. Радиоактивный фосфор-32, источник бета-лучей, преимущественно локализуется в костном мозге, особенно если в нем происходит интенсивное деление клеток. Названные радиоактивные элементы находятся в растворах, которые можно транспортировать и использовать только с соблюдением строгих мер предосторожности, присущих обращению с любыми радиоактивными веществами.

Для каждого больного специалист по лучевой терапии обязан выбрать наилучший метод и технику лечения. Сначала он с помощью различных методов обследования, в том числе рентгенологического и даже (при некоторых локализациях) диагностического хирургического вмешательства, определяет объем «мишени». Затем с помощью ориентиров изображает на поверхности тела объем мишени и выбирает наиболее подходящие пучки. Баллистическое центрирование облегчается использованием симулятора — рентгенодиагностического аппарата, пучку лучей которого можно придавать размеры лечебных пучков. В зависимости от полученных при пеленговании и симулировании данных радиофизики рассчитывают дозы, которые достигнут основных точек, и рисуют кривые изодоз на различной глубине опухоли и здоровых тканей. Такого рода расчеты в настоящее время осуществляются с помощью ЭВМ. Контроль расчетов проводится при помощи симулятора, что позволяет вносить необходимые поправки.

Суммарную дозу, число сеансов облучения в неделю и разовую дозу подбирают соответственно типам рака для каждого больного.

При внутритканевом и внутритканевом введении изотопов врач также определяет границы распространения опухоли для оптимального расположения радиоактивного материала и вводит направляющие приспособления, правильное положение которых контролируется рентге-

нологически. Затем желоба, трубочки, формочки заполняются радиоактивным материалом. Для получения представления о правильности имплантации радиоактивных элементов и уточнения дозы производят рентгенограммы. В этих условиях точное определение дозы затруднительно.

Из сказанного ясно, что лучевая терапия имеет три цели: лечебную, паллиативную, вспомогательную.

Лечебная лучевая терапия может быть радикальной. В таком случае она полностью уничтожает опухоль при следующих условиях: опухоль очень чувствительна к облучению, ее объем ограничен и вся опухолевая ткань получает достаточную дозу лучей. Лучевая терапия будет паллиативной, если она применяется против чувствительных к облучению опухолей, размеры и расположение которых исключают полное включение всего объема опухолевой ткани в пучок лучей. Лучевая терапия может быть и лечебной, и паллиативной, если она применяется в сочетании с хирургическим и химиотерапевтическим методами, особенно при попытке уменьшить объем опухоли перед химио- или иммунотерапией или после химиотерапии. Наконец, лучевая терапия имеет вспомогательное назначение, когда она применяется для уничтожения гипофиза или половых желез.

ОТРАВЛЯЮЩИЕ ГАЗЫ

Заголовок этого раздела не просто метафора: он обусловлен историей химиотерапии. Во время второй мировой войны Александер, судовой врач на корабле «Джон Харвей», который перевозил 100 т иприта и затонул в декабре 1943 г. в Бар-Харборе, обнаружил токсическое действие этого газа на кровь уцелевших моряков. Это наблюдение послужило толчком к изучению влияния иприта и его производных на экспериментальные, а затем и человеческие опухоли.

Химиотерапия не убивает раковые клетки непосредственно, а лишь мешает им делиться, т. е. размножаться. Для назначения химиотерапевтических средств необходимо знать принцип их действия.

Схематично удобно различать: а) лекарства, влияющие на воспроизведение (биосинтез) нуклеиновых кислот и белков из их предшественников, которые являются малыми молекулами; б) лекарства, влияющие на репликацию ДНК и транскрипцию; в) лекарства, действующие на

митоз; г) средства, обладающие комплексным, менее систематизированным действием, к которым принадлежит большинство гормонов и препараты гормонального действия.

Среди ингибиторов биосинтеза белков и нуклеиновых кислот имеются так называемые антагонисты — препараты, химическая формула которых в какой-то мере сходна с молекулами, необходимыми для такого синтеза, но вместе с тем достаточно отличается от них. Именно это обстоятельство позволяет им действовать полностью или частично в качестве ингибиторов, конкурируя полностью с естественными молекулами в процессах синтеза.

Приведу три примера. Аметоптерин (метотрексат) — антагонист витамина, фолиевой кислоты (вернее, одного из производных этого витамина — фолиновой кислоты). Химическая формула метотрексата так незначительно отличается от фолиновой кислоты, что клетки «по ошибке» поглощают его. Вместе с тем имеющегося отличия достаточно, чтобы препарат оказывал ингибирующее действие на синтез нуклеиновых кислот. Фторурацил отличается от урацила лишь наличием одного дополнительного атома фтора, а урацил — одно из оснований, входящих в состав РНК, что опять «обманывает» клетку. Меркаптопурин отличается от аденина лишь заменой иона азота на ион серы.

Среди веществ, которые влияют на синтез ДНК, есть так называемые алкилирующие агенты, имеющие в своем составе лишь несколько алкильных групп, легко вступающих в реакции путем захвата электронов. Они легко реагируют с биологическими системами, богатыми электронами. В результате алкилирования биологически активные системы инактивируются.

Исследования, ведущиеся на культуре клеток, позволяют предположить, что основные нарушения, вызванные этими препаратами, возникают в молекулах ДНК и сводятся главным образом к возникновению более стабильных связей между цепями ДНК, которые тем самым более не могут разъединиться и поэтому играть свою роль в клеточном делении.

Следует также указать на серию препаратов, экстрагированных из микроорганизмов, — так называемые антибиотики. У этих препаратов общий механизм действия — избирательная связь с ДНК, что приводит к образованию неактивных комплексов. В результате происходит

блокирование транскрипции, т. е. биосинтеза РНК на матрице ДНК. Именно так действуют актиномицин и адриамицин. В последнем случае связь осуществляется между частью молекулы адриамицина и азотистым основанием молекулы ДНК. Иными словами, антибиотик фиксируется на уровне узкой щели двойной спирали ДНК.

Некоторые препараты, например блеомицин, выделенный Умезавой из микроорганизма, оказывают множественное и комплексное действие на ДНК. Блеомицин тормозит транскрипцию, фиксируясь на ДНК, вызывает повреждение ее молекулы, мешает действию репараз — ферментов, способствующих восстановлению повреждений в молекуле ДНК.

Определенные препараты блокируют деление клеток в середине митоза, а именно в метафазе. Они повреждают митотическое веретено, не вмешиваясь в тонкие биохимические процессы, предшествующие синтезу белков. Все истинные антимиотические препараты являются алкалоидами, экстрагируемыми из растений, или производными этих природных веществ.

Гормоны, используемые для лечения больных злокачественными опухолями, действуют комплексно. В гл. 1 мы говорили о том, что гормоны влияют на функцию и рост множества нормальных тканей и органов. Одни из них действуют на многие органы, другие, особенно половые гормоны, действуют более специфично на определенный орган или ткань-мишень. Со времен работ Лакассаня эти гормоны в течение ряда лет занимали важное место в паллиативном лечении злокачественных новообразований, сохранивших гормональную зависимость, близкую к тканям, от которых они возникли. Как показали исследования на людях и животных, некоторые гормоны, стимулирующие в норме рост органа-мишени, могут провоцировать возникновение рака этого органа. Возникшие таким образом опухоли часто являются гормонозависимыми, иными словами, они уменьшаются, когда снимается способствовавший их появлению гормональный стимул. Например, рак молочной железы у женщин до менопаузы и рак предстательной железы у мужчин могут подвергаться обратному развитию после удаления половых желез. Эстрогены — один из видов женских половых гормонов — могут оказывать терапевтическое действие при раке предстательной железы у мужчин, а по мнению некоторых авторов, мужские половые гормоны — андро-

гены — могут также положительно действовать при раке молочной железы у женщин. В действительности положение значительно сложнее, и физиологическая взаимозависимость между эндокринными железами и соответствующими органами повторяется на уровне отношений между различными гормонами и опухолями. Поэтому многие вопросы остаются неясными, в частности, не выяснено положительное влияние эстрогенов на некоторые виды рака молочной железы.

Недавно стали синтезировать антигормоны, антиэстрогены, антиандрогены, которые вступают в конкурентные отношения с настоящими гормонами на уровне гормональных рецепторов. Наконец, обнаружены ингибиторы секреции пролактина, который выделяется гипофизом и стимулирует рост клеток молочной железы.

Гормонотерапия основана на зависимости роста и развития некоторых опухолевых клеток и тканей от гормонов и гормональных систем, необходимых для нормального органа, в котором образуется опухоль. Лечение гормонами или антигормонами имеет ряд преимуществ: оно обладает определенной органный специфичностью и малой токсичностью в отличие от химиотерапии негормональными агентами, большинство которых обладает цитостатическим действием не только на опухоли, но и на некоторые здоровые ткани, в особенности те, в которых идут активные процессы размножения клеток.

Половые гормоны влияют, в частности, на опухоли по схеме, действующей на нормальные клетки посредством специфических рецепторов, выявленных в сравнительно дифференцированных раках молочной железы у человека.

К сожалению, между множеством экспериментальных данных, полученных на животных, и клиническим опытом существует большая разница, так же как между совокупностью фармакологических знаний (фармакология — наука о действии лекарств) и результатами клинического использования лекарств.

Широта проблемы может быть продемонстрирована на примере некоторых параметров, от которых зависит эффективность лекарств. Как было показано в отношении канцерогенных веществ, химический агент распределяется неравномерно между всеми тканями и средами организма: его молекулы изменяются (метаболизируются) в различных органах, в частности, в печени они фрагментируются. Тем самым, пройдя через такой орган, некото-

рые препараты теряют способность действовать. Другие же, первично неактивные, молекулы превращаются в активные. Можно себе представить степень неуверенности врача, который должен взвесить возможное действие одного и того же лекарства как на здоровые, так и на опухолевые клетки!

Вероятно, распределение лекарства может быть изучено на математических моделях, созданных на основе многочисленных экспериментальных и клинических данных.

Следует помнить, что противоопухолевые лекарственные средства действуют не только на злокачественные, но и на нормальные клетки. Схематически, поскольку главный механизм их действия направлен на противодействие делению клеток, эти лекарства в первую очередь влияют на ткани, продуцирующие клетки с ограниченным сроком жизни. К ним относятся некоторые клетки крови, в частности белые клетки (лейкоциты). Лейкоциты, от которых зависит защита организма против инфекций, живут всего несколько дней и обновляются в соответствии с потребностями организма, благодаря постоянному воспроизводству костным мозгом. Не удивительно, что эта ткань является частой жертвой химиотерапевтических препаратов; снижение числа лейкоцитов в периферической крови — один из ранних признаков токсичности такого рода лекарств для костного мозга.

Для прогнозирования возможного действия того или иного препарата в первую очередь необходимо выяснить, существуют ли различия в чувствительности к нему клеток опухоли и клеток нормальных тканей, главным образом, костного мозга.

Весьма обнадеживают результаты исследований Брюса и Ван Путтена, согласно которым все или почти все противоопухолевые лекарства действуют практически лишь на делящиеся клетки и не влияют на клетки, находящиеся в состоянии покоя (G_0). Известно, что определенный процент клеток костного мозга, порождающих клеточные элементы крови, постоянно находится в состоянии покоя (G_0) и выходит из него, чтобы войти в цикл размножения, лишь когда возникает необходимость увеличить производство клеток костного мозга для компенсации уменьшенного содержания клеток в крови. Стволовые клетки костного мозга в состоянии G_0 почти нечувствительны к противоопухолевым средствам. Если же опу-

холь исходит из клеток костного мозга, которые интенсивно размножаются, то они существенно чувствительнее к противоопухолевым препаратам.

Данная гипотеза обосновывает отказ от метода лечения малыми ежедневными дозами противоопухолевых препаратов, принятого на заре химиотерапевтической эры, когда накапливались лишь малые концентрации лекарства в тканях, а значит, погибало небольшое число опухолевых клеток. Кроме того, при прежнем методе поражались клетки костного мозга и уменьшалось число клеток крови; это повышало активность стволовых клеток, находившихся в покое, делало их чувствительными к лекарствам и уменьшало их запасы в организме.

Мы сочли более целесообразным назначать большие дозы препаратов курсами, между которыми назначения отменялись. Уже в 1970 г. нам удалось показать, что одна и та же суммарная доза одного препарата вылечивала большее число животных, больных лейкозом, если она назначалась в одной инъекции, а не распределялась на несколько дней. Это побудило нас начать прерывистый метод лечения и у людей, который сводится к следующему. Применяется сильная доза препарата. Она убивает определенный процент опухолевых клеток и делящихся стволовых клеток костного мозга, что вызывает уменьшение числа клеточных элементов крови. Этот процесс через гуморальные регуляторные механизмы стимулирует переход стволовых клеток костного мозга из состояния G_0 в активную фазу, что, в свою очередь, способствует нормализации состояния крови в стадии покоя между введениями препарата и восстановлению запаса стволовых клеток костного мозга. Таким образом, можно ожидать постепенного падения общего количества клеток злокачественной опухоли при сохранении постоянства запаса исходного клеточного материала для пополнения убыли клеточных элементов крови. Это позволяет без риска продолжать лечение в течение всего времени, необходимого для того, чтобы количество опухолевых элементов значительно уменьшилось.

Если бы гипотеза о том, что все опухолевые клетки находятся в цикле деления, была правильной, то можно было бы полностью уничтожить опухоль с помощью химиотерапевтических препаратов. Однако в биологии соотношения никогда не бывают столь четко разграничены и просты. Как показали соответствующие исследования,

у опухолевых клеток существуют всевозможные варианты продолжительности периода G_1 — от очень короткого до настолько длинного, что ничто не отличает его от состояния G_0 .

Другим ограничивающим фактором является тот факт, что большинство противоопухолевых препаратов действует не на всех фазах цикла деления: многие из них влияют только на одну фазу и, следовательно, повреждают лишь клетки, находящиеся в этой фазе (т. е. в течение очень короткого времени), иначе говоря, убивают малую часть опухолевых клеток. Сегодня мы знаем фазы, в течение которых действует большинство химиотерапевтических препаратов.

Наконец, известно, что препараты эффективны не при всех формах злокачественных опухолей, точно так же как они не одинаково повреждают различные здоровые ткани (хотя существует определенная аналогия между реакцией здоровых и опухолевых тканей на противоопухолевые препараты, все же эта аналогия далеко не абсолютна). Кроме того, один и тот же препарат отнюдь не одинаково может действовать на одни и те же ткани или опухоли у разных людей.

Все эти обстоятельства неизбежно привели ученых к мысли о применении химиотерапевтических средств в комбинации друг с другом. Такая комбинация лекарств, действующих на разные фазы цикла деления клеток, должна была дать (и действительно дает) больше шансов поражения клеток опухоли в момент применения препаратов, находящихся в разных фазах цикла. Более того, как показал Пуйар из нашей исследовательской группы, такая комбинация лекарств позволяет блокировать с помощью первого препарата многие клетки в определенной фазе цикла и синхронизировать прохождение последующей фазы, на которую действуют соответствующим активным средством. Это явление получило название клеточного рекрутирования. К сожалению, оно распространяется также на нормальные клетки.

Существует еще одна причина для использования комбинаций химиотерапевтических средств: они обладают способностью не только складывать, но и умножать свое действие. В таких случаях говорят о потенцировании (это понятие уже упоминалось выше в разделе о канцерогенных веществах). Проиллюстрируем это положение примером. Преднизон (гормон из семейства кортизона) при

остром лимфоидном лейкозе вызывает 57% ремиссий, меркаптопурин — 27%; если же оба препарата применить совместно, можно было бы рассчитывать на $57 + 27 \left(\frac{100 - 57}{100} \right) = 69\%$. На деле получают 82% ремиссий.

К сожалению, существует третья возможность: антагонизм двух препаратов при их совместном применении. Так, мы наблюдали, что действие метотрексата, применяемого одновременно с аспарагиназой (ферментом, лишаящим организм аспарагина — аминокислоты, необходимой для размножения некоторых лейкозных клеток), тормозится, ибо метотрексат эффективен только в присутствии аспарагина.

Сказанное означает, что нельзя комбинировать различные химиотерапевтические средства как попало и, поскольку не все механизмы взаимодействия известны, нельзя основываться лишь на теоретических предположениях. В клинике можно применять только те комбинации, которые дали положительные результаты после очень тщательных опытов на животных. И даже тогда следует очень осторожно переносить данные в клинику. Человек — не мышь.

Разумеется, при комбинации различных химиотерапевтических средств наряду с положительными могут быть усилены и отрицательные, токсические, действия. Во избежание этого стараются комбинировать лекарства различной токсичности.

Другой путь использования противоопухолевой активности препаратов с одновременным уменьшением общего токсического действия состоит в их местном применении, в частности путем введения в артерии, снабжающие кровью опухоль, или в спинномозговую жидкость при злокачественных опухолях нервной ткани.

Сегодня трудно в нескольких словах судить о результатах химиотерапии, поскольку этот способ лечения находится на подъеме. После многих разочарований, сопровождавших исследования на протяжении двух десятков лет, и поисков он в настоящее время внушает большие надежды.

Известны в основном разочаровывающие результаты химиотерапии крупных опухолей. Успех сопутствует лишь лечению больных с лимфомой Беркитта, болезнью Ходжкина, некоторыми острыми лейкозами и лимфосаркомами, а также хорионэпителиомой (опухолью, исходя-

щей из плаценты). Если не считать этих случаев, даже при впечатляющей регрессии опухоли всегда остается некоторое количество злокачественных клеток.

В отличие от этой, увы, почти полной констатации беспомощности химиотерапии перед большинством злокачественных опухолей в диагностируемой стадии весьма обнадеживают результаты систематического применения противоопухолевых препаратов после операции, т. е. для уничтожения оставшихся после местных методов лечения невидимых злокачественных клеток. Внушающие надежду результаты получены при четырех видах опухолей: при раке молочной железы, саркоме костей, злокачественных опухолях толстой кишки и желудка. На них мы остановимся ниже. Эти результаты объясняются тем, что большинство клеток пока еще невидимого метастаза находятся в цикле клеточного деления, а потому чувствительны к химиотерапевтическим препаратам.

Однако следует попытаться понять, почему химиотерапия так часто не дает ожидаемых положительных результатов при лечении крупных опухолей.

Благодаря трудам Скиппера, показавшего, что действие различных агентов подчиняется закону кинетики первого порядка, сейчас известна причина неудачи химиотерапии большинства больных с солидными опухолями.

Речь идет о том, что даже при повышении дозы до токсического уровня противоопухолевые препараты никогда не разрушают всех клеток определенной популяции, в том числе опухолевой, а разрушают только часть. При однократном применении определенной дозы процент разрушения популяции клеток постоянен независимо от исходного числа клеток. На практике получается, что если курс лечения разрушает 99% из 100 млрд. клеток (100 г), то останется 1 млрд. (1 г), что кажется значительным успехом. Но из 100 млн. клеток останется 1 млн! При повторении курса химиотерапии разрушается в лучшем случае один и тот же процент опухолевых элементов; кстати, эффективность лечения при его повторении имеет тенденцию уменьшаться. Это значит, что абсолютное число разрушенных клеток опухоли значительно уменьшается при уменьшении опухоли. Самое неприятное, что химиотерапия не в состоянии уничтожить «последнюю» клетку.

Теперь, очевидно, понятны иллюзии, которые питали врачи, длительное время следившие за процессом рецидива опухоли: они выражали его в процентах по арифмети-

ческой шкале, тогда как на самом деле процесс идет по закону кинетики первого порядка, т. е. по логарифмической шкале. Оптимистическая или пессимистическая оценка полной или неполной ремиссии зависит от способа выражения результатов: если исходить из арифметической шкалы, создается впечатление, что опухоль в основном разрушена и достаточно незначительных усилий, чтобы праздновать окончательную победу. Если же придерживаться логарифмической шкалы, то оказывается, что при проведенном лечении порядок понизился лишь на три логарифма (из 12).

Таковы условия действия химиотерапии, ограниченные законом кинетики первого порядка. Они, с одной стороны, заставляют нас довольно пессимистически относиться к перспективам и возможностям лечения этим методом крупных опухолей, но, с другой стороны, обнаруживают самые благоприятные тенденции, когда речь идет о том варианте болезни, при котором это явление было обнаружено (прививной лейкоз мыши со 100%-ной пролиферацией клеток).

В самом деле, потенциал эффективности химиотерапии еще ниже в случае наиболее распространенных опухолей, часть клеток которых не делится. Конечно, частично они могут состоять из дифференцированных элементов, вообще не способных к делению. Но часть должна состоять из клеточных комплексов, временно не участвующих в митозе, но способных позднее начать размножаться. Факторы, способствующие сохранению клеточных комплексов в таком состоянии (большинство авторов относят это явление к продлению периода G_1), еще недостаточно известны и их, вероятно, очень много (в том числе неадекватные гистологические условия, в частности кровоснабжение, питание, давление и т. п.).

Вывод об ограниченности возможностей химиотерапии, связанной с кинетикой клеточных популяций, не единственный камень преткновения на пути этого вида лечения; другим является устойчивость.

Этот феномен изучен на многих экспериментальных опухолях. Некоторые из них никогда не проявляют чувствительности к противоопухолевым препаратам, другие вначале чувствительны к ним, но затем приобретают устойчивость, особенно если применялись недостаточные дозы. Это приводило к селекции (отбору) популяций клеток, не чувствительных к лекарствам. Отметим, что явле-

ния так называемой первичной и вторичной резистентности, зависящие как от препаратов, так нередко и от вида опухолей, встречаются и в клинике.

Описано много биофизических и биохимических механизмов развития устойчивости, большинство теоретических объяснений подтверждено практическими наблюдениями.

Для активации некоторых препаратов необходимо, чтобы они включились в биохимические процессы в клетках, которые могут отклониться от первоначальных по мере развития опухоли и нарушений обмена, вызванных лечением. Могут развиваться новые процессы, в частности связанные с действием ферментов; это ускоряет разрушение лекарств в ходе лечения. Наконец, в случае применения препаратов, разрушающих ДНК, процесс ее восстановления может происходить быстрее, благодаря особым ферментам — репаразам.

Наряду с перечисленными выше вариантами истинной резистентности, при которых клетки опухоли становятся окончательно устойчивыми к противоопухолевым препаратам, может возникнуть относительная резистентность, связанная с состоянием самого больного и стадией заболевания. Например, распространение клеток опухоли в костном мозге может помешать использованию эффективных доз лекарства из-за недостаточности воспроизводства клеток крови.

Недостаточность кровоснабжения крупных опухолей препятствует проникновению препаратов в их толщу. По этой же причине (недостаточность кровоснабжения) клетки таких опухолей, как правило, не делятся, т. е. недостижимы для препаратов.

Зная факторы, ограничивающие эффективность химиотерапии, можно понять, почему она в течение двух десятилетий не оправдывала надежд, а также объяснить важную логистическую причину частых ее неудач.

Речь идет о больных, направляемых к химиотерапевту. Помимо больных лейкозами и близкими к ним опухолями к химиотерапевту чаще всего направляют людей, безуспешно леченных хирургами и специалистами по лучевой терапии. Продолжительное развитие опухолей, их резистентность облучению, значительная распространенность процесса, множественные метастазы — все эти условия создают самый неблагоприятный фон для применения химиотерапии. В соответствии с приведенными вы-

ше понятиями о клеточной кинетике и резистентности усугубить картину могут также: огромное число злокачественных клеток, до 10^{12} (1 кг); гетерогенность клеточных популяций в зависимости от зон опухоли и ее различных метастазов; радиорезистентность, которая может сопровождаться различными аномалиями, например хромосомной, что, в свою очередь, способствует химиорезистентности; иная форма невосприимчивости к препаратам, вызванная предшествующей химиотерапией малыми дозами, а иногда недостаточность костного мозга и иммунитета, вызванная той же химиотерапией, но проведенной в слабых дозах по схемам с ежедневным введением.

Из всего сказанного напрашиваются два практических вывода. Первый из них методологического порядка: химиотерапия не должна более быть тем, чем она была слишком долго — терапией «искусства», проводимой без научного обоснования и использующей комбинации препаратов, не базирующиеся на знании взаимодействия лекарств. Второй вывод касается логистики лечения: онкологи-терапевты, хирурги, специалисты по лучевой терапии и просто лечащие врачи должны рассматривать химиотерапию как составную часть противоопухолевого арсенала, оружие, которое не может делать то, что делают хирурги и лучевая терапия, но в то же время сделать то, чего они не могут. Не следует предъявлять к ней невыполнимых требований, важно получить от нее все, что она может дать. По нашему мнению, химиотерапию с ее возможностями необходимо внедрять в стратегию лечения злокачественных опухолей наряду и совместно с хирургией, лучевой — и иммунотерапией.

ОРГАНИЗМ ОСВОБОЖДАЕТСЯ САМ

В гл. 2 и 7 я упоминал о том, что клетки опухоли несут на своей поверхности антигены, которых у здоровых клеток нет. Это позволяет некоторым белым клеткам крови, лимфоцитам, «узнавать» опухолевые клетки и при случае отторгать их. Однако, по нашим наблюдениям, число опухолевых клеток, которые могут быть устранены иммунными механизмами, в норме очень мало — при большинстве опухолей у мышей порядка 20 клеток.

Следовательно, с полным основанием можно предположить, что в случае некоторых видов злокачественных опухолей, которые химиотерапия способна излечить, не

разрушая «последнюю» клетку, она снижает число остаточных клеток опухоли у человека до цифры, равноценной 20 у мышей.

Можно также полагать, что, когда с помощью хирургической операции или лучевой терапии излечивают больных раком, полное уничтожение опухолевых клеток происходит лишь локально, а интактные клетки уже мигрировали в другие участки организма; число этих клеток равно (или ниже) числу, равноценному 20 клеткам у мышей, и они разрушаются, как и в случае химиотерапии, иммунной системой организма.

Учитывая частоту неполного излечения при применении только этих трех видов лечебного оружия, можно было предположить следующее: число остающихся клеток выше, чем человеческий эквивалент числу 20 клеток у мышей, либо химиотерапия и лучевое воздействие ослабляют иммунные силы организма, чем и объясняется рецидив опухоли, несмотря на сохранение меньшего, по сравнению с экспериментом, числа опухолевых клеток.

Так возникла идея усиления иммунных сил с тем, чтобы увеличить число клеток опухоли, которые они способны уничтожить. Я назвал этот вид лечения «активной иммунотерапией» — это четвертое терапевтическое оружие, которое, впрочем, только начинает применяться.

Для усиления иммунных ответов на антиген можно прибегнуть к двум методам. Первый специфический метод заключается в использовании самого антигена. У больного раком можно использовать клетки опухоли (хранящиеся при низкой температуре и ставшие после облучения безвредными) и ввести их подкожно, поскольку эта локализация является особенно иммуногенной, иными словами, иммунные реакции здесь ярко выражены. Подкожное введение антигена вызывает размножение лимфоцитов, сенсibilизированных к антигену, что усиливает иммунные реакции против него.

Второй метод заключается в действии агентов, которые я называю «системными адьювантами»¹ иммунитета». Эти агенты могут быть микробами, экстрактами из мембран микробов, синтезированными химическими молекулами (в том числе некоторыми полинуклеотидами).

¹ Под адьювантными воздействиями понимают меры неспецифической стимуляции, усиливающие и дополняющие проявления иммунных реакций.— *Прим. ред.*

Они усиливают неспецифические иммунные реакции к многим антигенам, хотя сами являются специфическими вакцинами, как, например, бацилла бычьего туберкулеза БЦЖ, названная по имени Кальметта и Герена. БЦЖ имеет общие антигены с бациллой туберкулеза человека и специфически вакцинирует людей против этого заболевания.

Наши первые опыты на лейкозных мышках показали, что иммунная стимуляция, производимая после начала развития опухоли (что соответствует определению активной иммунотерапии), на самом деле эффективна. Опыты подтвердили, что в отличие от химиотерапии (которая не может убить «последнюю» клетку в силу закона кинетики первого порядка) иммунотерапия способна полностью разрушить популяцию опухолевых клеток, но лишь в том случае, если общая численность этой популяции не превышает 100 000. Было также выявлено, что комбинация специфической вакцины, состоящей из облученных клеток и адьюванта (в первых работах БЦЖ), чаще дает целебный эффект, чем применение каждого из этих двух средств в отдельности.

Последующие опыты заставили нас проявлять осторожность и не абсолютизировать эти правила действия: положительные эффекты были получены на опухолях, популяция которых превышала 100 000 клеток. Замечательные результаты были зарегистрированы с применением одной БЦЖ, особенно если она применялась после химиотерапии, лучевой терапии или радикальной хирургической операции.

Как удалось установить, в случае солидных опухолей¹ иногда появляются результаты, противоречащие ожидаемым, в частности стимуляция роста опухоли. Это вынудило нас очень точно определить параметры активной иммунотерапии. Существует оптимальная доза консервированных и облученных опухолевых клеток; повышенная доза может стимулировать рост опухоли. Мы пытаемся при установлении лейкоза заменить консервированные клетки на клетки, культивируемые Розенфельдом в нашем институте. Существуют оптимальные дозы и способы применения адьюванта: большие дозы БЦЖ ослабляют иммунные реакции, стимулируя клетки-супрес-

¹ Сольидные опухоли поражают органы (желудок, легкое и т. д.) в отличие от системных злокачественных заболеваний (болезнь Ходжкина, лейкозы и т. п.).— *Прим. ред.*

соры. Другой микроб, предлагаемый в качестве адъюванта Гальперном и принадлежащий к группе коринебактерий, в определенных условиях подавляет действие Т-лимфоцитов, о которых говорилось в гл. 7. Оптимальные условия действия двух полинуклеотидов (один использовался Лакур, другой нами) еще не определены полностью, так как их только начинают применять на человеке.

Мы ограничили испытания на больных оптимальными условиями, установленными в эксперименте; в частности, производили лечение людей, имеющих лишь минимальное число опухолевых клеток (то, что остается после химиотерапии или хирургического вмешательства). Им вводилось умеренное количество облученных опухолевых клеток и применялся БЦЖ — наиболее эффективный адъювант, по данным опытов на мышах.

Положительное действие иммунотерапии, которое мы наблюдали при острых лейкозах в ходе клинических испытаний в 1962 г., было подтверждено в 1970—1976 гг. несколькими группами исследователей в других странах: при лимфолейкозах Поулсом и Уиттакером (Англия) и Рейзенштейном (Швеция), при миелолейкозе Гуттерменом и Бекези (США).

Иммунотерапия дала положительные результаты при двух близких заболеваниях: болезни Ходжкина, или лимфогранулематозе (данные Лагарда и Герни) и при лимфосаркоме (опыты проводились нами и теми же врачами из Бордо, а также группами американских и канадских исследователей). Положительные результаты получены с тем же адъювантом при двух солидных опухолях после хирургического лечения, о котором известно, что в организме остаются клетки, мигрировавшие далеко от первичного очага: речь идет о меланоме, или черной злокачественной опухоли кожи (первые убедительные результаты были получены Гуттерменом и Мортоном), и о раке легкого (работа велась в Вильжюифе и Блиньи моим сотрудником Пуйаром и в США — Мак-Нилли).

Некоторые исследователи, в том числе Гуттермен, старались комбинировать химиотерапию с иммунотерапией, чередуя их, при солидных опухолях. Были зарегистрированы внушающие надежду результаты. На мой взгляд, такие исследования должны проводиться лишь хорошо подготовленными специализированными бригадами, способными измерить точными лабораторными

методами (вполне доступными в настоящее время) воздействие иммунных реакций в связи с опасностью стимуляции роста опухоли, возможность которой, как говорилось выше, наблюдалась практически только при опухолях большого размера. Следовательно, иммунотерапию нельзя считать формой гомеопатии, это способ лечения, который следует применять столь же точно и строго, как химиотерапию, лучевую терапию и хирургические операции.

Осторожность, обязательная при активной иммунотерапии, касается не только «системной» методики, показанием к которой, по крайней мере сейчас, служит почти исключительно предположение о наличии в организме остатков опухоли, но и «локальной» методики, которая основана на введении БЦЖ или других препаратов в опухоль. Хотя после такой локальной терапии опухоль часто рассасывается, следует опасаться возможного ускорения роста отдаленных метастазов (что наблюдалось в случае меланомы).

Наряду с активной иммунотерапией предложены и другие варианты иммунотерапии рака. Пассивная иммунотерапия, основанная на введении антител против раковых опухолей, еще не вышла из стадии экспериментальных исследований. Адаптивная иммунотерапия заключается в использовании активности лимфоцитов, вводимых методом трансфузий либо получаемых при пересадке костного мозга. Шварценберг и я предложили этот метод в 1958 г. для лечения лейкозов. Переливания лимфоцитов приводили к ремиссиям, чаще всего кратковременным, но иногда у больных с химиорезистентными формами заболевания пересадка костного мозга давала очень длительные ремиссии (сначала вследствие реакции против лейкозных клеток, затем под воздействием лимфоцитов, вырабатываемых трансплантатом костного мозга, и, наконец, лимфоцитами, продуцируемыми здоровой тканью, заместившей больную). На основании экспериментальных данных, полученных на мышах, и данных, полученных при лечении югославских физиков, пострадавших от аварии атомного реактора и впервые подвергнутых нами пересадке костного мозга, мы производим пересадку костного мозга при остром лейкозе с 1958 г. Действенность этого метода была подтверждена лишь недавно в США, где его начинают применять довольно (и даже излишне) широко. В связи с возможным осложнением этого вида пересадки вторичным заболеванием, связанным с реак-

цией трансплантированных лимфоцитов против нормальных антигенов реципиента, мы ограничиваем его применение формами, устойчивыми по отношению ко всем остальным видам лечения. Таким больным этот метод дает все же 20% надежды на выздоровление.

СТРАТЕГИЯ

Если еще вчера врачи знали всего два вида оружия против рака, то сегодня в борьбе против него они располагают уже четыремя, каждый из которых имеет большой спектр действия. Однако возможности любого оружия еще ограничены. Так, хирургия и лучевая терапия эффективны лишь у больных с местно развивающимися опухолями. А ведь известно, что опухоль нередко только кажется локализованной — гораздо чаще до начала местного лечения клетки опухоли уже мигрировали в отдаленные органы, где в дальнейшем образуются метастазы. Химиотерапия, действуя одинаково как на локализованные, так и на диссеминированные опухоли, способна уничтожить только определенную часть опухолевых клеток, полностью они никогда не гибнут. Наконец, активная иммунотерапия если и может разрушить все опухолевые клетки, то лишь в том случае, если их число очень ограничено. Первичная лучевая, химио- и иммунорезистентность служат причиной полной нечувствительности некоторых опухолей к трем последним средствам. Вторичная резистентность, являющаяся причиной нечувствительности запущенных опухолей, объясняется тем, что последние состоят из клеточных популяций, рожденных от клонов, селекционированных в результате возникновения резистентности в ходе предшествующего лечения.

Недостатки каждого из перечисленных средств борьбы против рака, их возможности и ограниченность диктуют необходимость их сочетания (так же, как недостатки химиотерапевтических препаратов вызывают необходимость их комплексного применения).

Теоретическая трудность, с которой встречаются врачи при выборе нужной комбинации, связана с тем, что все четыре перечисленных противоопухолевых средства находятся на разных стадиях развития; различные варианты их одновременного или последовательного применения не были и не могли быть предметом научного

сравнения. Кроме того, полное обследование больного и его опухоли (анатомическое, цитологические, иммунологическое) позволяет с известной точностью прогнозировать его шансы (прожить несколько лет), а иногда и исцелиться. В действительности такой прогноз представляет собой выражение понятия «все или ничего». Если вероятность радикального излечения путем, например, хирургического вмешательства высока, то сомнительно, следует ли подвергать больного другим воздействиям, которые чаще всего небезвредны.

Первый случай. Опухоль диссеминирована. Обычно вначале прибегают к химиотерапии. Но чувствительность больных к лекарствам по различным изложенным выше причинам очень разная. Это отражается и на результатах: одни опухоли не изменяются (объем опухоли остается на одном уровне, описывается в виде плато на кривых динамического наблюдения или же его тенденция к регрессии незначительна); другие регрессируют не полностью, примерно на 50%, но ничтожность такого результата известна; третьи внешне полностью исчезают (но в одних случаях это исключения, относящиеся к больным с редкими видами опухолей: хорионэпителиомой, лимфомой Беркитта, некоторыми острыми лейкозами, лимфосаркомами и болезнью Ходжкина, в других — лишь кажущаяся полная ремиссия, за которой последует рецидив).

Такая скудость результатов химиотерапии объясняется тем, что, как я уже говорил, препараты разрушают лишь ограниченный процент клеток, все они никогда не гибнут. Отсюда следует необходимость комбинации химиотерапии с другими методами лечения злокачественных опухолей: с одними для того, чтобы подготовить к химиотерапии или усилить ее действие, т. е. уменьшить объем опухолевой ткани, подлежащей уничтожению (к таким методам относятся хирургические операции и/или лучевая терапия, уменьшающие объем опухоли); с другими — для уничтожения «последних» клеток, остающихся после химиотерапевтического воздействия (речь идет об активной иммунотерапии при условии, что число остаточных клеток было невелико).

Комбинация химиотерапии с хирургией или лучевой терапией, предварительно уменьшающими объем опухоли, применяется при опухолях больших размеров. Комбинация первичной химиотерапии с дополнительной

активной иммунотерапией показана в тех случаях, когда после химиотерапии наблюдается, казалось бы, полная ремиссия, но при этом известно, что рано или поздно возникнет рецидив.

Второй случай. Опухоль локализована или распространилась в окружающие ткани, но неоперабельна и неизлечима методом лучевой терапии. Здесь следует различать опухоль, неоперабельную по анатомическим причинам, но считающуюся относительно чувствительной к лучевой терапии (в этом случае следует сначала применить облучение, чтобы дать больному шанс на хирургическое лечение), и опухоль неоперабельную и нечувствительную к облучению. В последнем случае больной обычно подвергается химиотерапии: возможно, она окажется эффективной и позволит провести хирургическое вмешательство на втором этапе лечения. Такая картина наблюдается, в частности, при некоторых раках верхних дыхательных путей, описанных Кашеном.

Однако в большинстве случаев при больших солидных опухолях химиотерапия неэффективна, поскольку солидные опухоли, даже если они и чувствительны к этому виду лечения, то все же недостаточно. Это значит, что противоопухолевые препараты разрушают лишь небольшую часть клеток опухоли. Если даже допустить, что в результате исключительно эффективной химиотерапии погибнет 99% клеток, а вес опухоли составляет 1 кг, то после лечения он уменьшится до 10 г. Казалось бы, замечательное действие — но только в смысле арифметического суммирования; поскольку важны не сами величины, а их логарифмы, ясно, что этого совершенно недостаточно: число клеток уменьшается от 10^{12} до 10^{10} , т. е. порядок понизился на 2, а надо избавиться еще от 10 оставшихся.

По этим причинам мы попросили наших друзей, хирургов Гарнье, Ле Бригана, Бине и Пети, до химиотерапии прооперировать больных, с тем чтобы максимально уменьшить объем первичной опухоли и даже метастазов. Если хирург сумеет уменьшить объем килограммовой опухоли до 1 г, т. е. до 10^9 клеток, то химиотерапия сама доведет их число до 10^7 , что уже намного ближе к числу, контролируемому иммунными силами организма, хотя бы временно. Следует добавить, что при этом эффективность самой химиотерапии повышается: из-за уменьшения объема опухоли большое число клеток мо-

жет начать размножаться, а улучшение кровоснабжения оставшейся части опухоли открывает к ней доступ препаратов. Кроме того, при большом объеме опухоли иммунные реакции малодейственны и даже ускоряют ее рост, тогда как при малом объеме они могут развиваться благоприятно для больного (см. гл. 7).

При чувствительности опухолей к облучению лучевая терапия может способствовать уменьшению их объема, а следовательно, делать чувствительной к лекарствам опухоль, которая прежде была к ним устойчива.

Больные, которые считались первично неизлечимыми с помощью хирургической операции и/или лучевой терапии, а при комбинации этих методов с химиотерапией, казалось бы, находятся в состоянии полной ремиссии, подлежат систематической активной иммунизации. Когда опухоль считается нечувствительной к противоопухолевым препаратам и очень чувствительной к иммунотерапии, то сразу после хирургического вмешательства, уменьшающего объем опухоли и ее метастазов, можно применять иммунотерапию.

Третий случай. Опухоль локализована и считается излечимой либо с помощью облучения, либо хирургическим путем у части больных. Оба метода лечения нередко позволяют ликвидировать первичную опухоль, но не отдаленные метастазы, которые могли быть и остались невыявленными при обследовании больного.

Показания к использованию комбинации различных методов лечения зависят от ответа на два вопроса. Первый: можно ли уменьшить местные воздействия и их эстетические или функциональные последствия без риска снизить эффективность лечения, т. е. без риска для жизни пациента и опасности возникновения местных рецидивов? Ответ на этот вопрос дает разумное сочетание хирургического воздействия и облучения, а также их комбинация с химиотерапией. Второй: возможно ли повысить шансы на выживание и улучшить качество жизни, если уничтожить или затормозить развитие невыявленных микрометастазов? Здесь стратегия базируется на двух уровнях применения лечебных мер.

На уровне первичной опухоли и зоны возможных ближайших метастазов возможности хирургии и облучения зависят от анатомических особенностей больного, которые обуславливают выполнение радикальной операции: от того, насколько поддается опухоль действию

облучения (а это, в свою очередь, зависит от радиочувствительности опухолевых клеток); от локализации злокачественной опухоли, ее формы и размеров и не в последнюю очередь от технического прогресса. Прежде, например, рак языка лечили хирургическим методом, сейчас прибегают к лучевой терапии. В одних случаях саму опухоль лечат облучением, тогда как метастазы удаляют хирургическим путем, в других случаях поступают наоборот: хирург лечит первичную опухоль, а метастазы облучают. Обычно выбор способа лечения — либо одной операции, либо одного облучения, либо комбинации этих двух способов — диктуется объемом опухоли и ее возможным распространением за пределы пораженного органа.

На уровне всего организма ставится вопрос о дополнительном общем лечении, т. е. химиотерапии, активной иммунотерапии или обоих видах лечения для разрушения клеток, которые уже, возможно, мигрировали в другие органы, где позже разовьются метастазы (это, по существу, означает рецидив заболевания).

При некоторых видах рака молочной или предстательной железы давно прибегают к гормональной терапии по правилам, установленным Таньоном. Однако известны случаи, когда эффективность этого вида лечения не компенсирует его отрицательных сторон (последние преобладают при раке предстательной железы: так, эстрогены тормозят рост опухоли, но могут вызвать тяжелый атеросклероз).

Какова же роль систематического дополнения химиотерапии другими видами лечения? Современное состояние наших знаний не позволяет дать исчерпывающего ответа. Экспериментальные основы этого вида комбинированного лечения были заложены к 1950 г. Как показали исследования, химиотерапевтические препараты активнее при небольших опухолях; особенно чувствительны к химиотерапии циркулирующие в периферической крови опухолевые клетки. Последовательное применение хирургического лечения и химиотерапии более эффективно при лечении некоторых экспериментальных опухолей, чем каждый из этих видов лечения в отдельности.

Спустя некоторое время после этих исследований объединенные группы ученых предприняли первые попытки произвести систематическую дополнительную химиотерапию. Для этого чаще всего пользовались методикой

слепого отбора (так называемой рандомизацией). Пытаясь доказать эффективность дополнительной химиотерапии, исследователи сравнивали наилучший вариант традиционного лечения с тем же лечением, дополненным изучаемым курсом химиотерапии. В нескольких случаях, главным образом при опухолях молочной железы и толстой кишки, преимущества от послеоперационного приема лекарств были едва заметными. В других же случаях никаких преимуществ не было замечено.

Послеоперационная химиотерапия терпела неудачу до тех пор, пока в последние годы не были опубликованы ошеломляющие результаты исследований различных ученых:

группы Жаффа и других (в том числе «Европейской группы лечения костных опухолей», к которой принадлежим и мы) о действии метатрексата в очень высоких дозах и/или адриамицина, назначенных больным после ампутации по поводу сарком костей (число больных, выживших без метастазов на втором году наблюдения увеличилось с 20 до более 65%);

групп Фишера, Бонадонна и других о действии одного или нескольких химиотерапевтических препаратов на женщин, оперированных по поводу рака молочной железы (число больных в отличном состоянии после двух лет наблюдения, несмотря на наличие в момент операции не менее четырех пораженных подмышечных узлов, повысилось с 35 до 75%);

группы Ли о действии фторурацила, примененного после радикальной операции по поводу рака толстой или прямой кишки в III стадии (число выживших больных через пять лет после одной только операции составило 24%, а больных, подвергшихся дополнительной химиотерапии,— 57%). По нашему мнению, при использовании других лекарств можно улучшить результаты, полученные с фторурацилом¹;

японской группы Накаямы о действии митомицина на больных, оперированных по поводу рака желудка стадии II (этот препарат повышает число выживших через год после операции с 45 до 85%).

¹ При дальнейших исследованиях эти данные не подтвердились. В 1982 г. С. Картер, подводя итоги объединенных исследований дополнительной химиотерапии при раке толстой кишки за 10 лет (2248 наблюдений), пришел к выводу о том, что этот метод не может быть рекомендован.— *Прим. ред.*

Систематическая химиотерапия, дополняющая местное лечение, может быть эффективной и после облучения. При болезни Ходжкина (лимфогранулематозе) мы совместно с Тюбиана в рамках работ Европейской организации по исследованию и лечению рака получили первые существенные результаты стратегической комбинации, в которой химиотерапия следует за локальным лучевым лечением: число больных с этим заболеванием (стадии I и II), находящихся в состоянии ремиссии на 60-м месяце с начала комбинированного лечения, равнялось 62%, тогда как при одной только лучевой терапии на указанном сроке ремиссия достигалась всего у 45% больных.

Сейчас еще неясно практическое значение для всех опухолей систематической химиотерапии после операции и облучения. Наиболее рациональным кажется следующее: если прогноз, составленный на основе результатов всестороннего обследования больного до лечения и/или операции, позволяет сделать заключение, что надежда на исцеление невысока, показана систематическая химиотерапия (при условии, что выбор препаратов и способов воздействия гарантируют максимальную эффективность при минимальном риске). В этом плане прерывистая химиотерапия малотоксичными комбинациями лекарств на сегодняшнем уровне наших знаний и возможностей представляется наиболее целесообразной. Если же прогноз вселяет очень большую надежду на излечение, от дополнительной химиотерапии следует воздержаться, хотя к «надежде на излечение» следует подходить строго научно, по правилам, которые будут изложены ниже.

Следует ли применять активную дополнительную систематическую иммунотерапию сразу после радикальной хирургической операции к больному, в чьем организме могли остаться несколько раковых клеток? В том случае, когда опухоли мало чувствительны или считаются нечувствительными к химиотерапии, на этот вопрос отвечают замечательные результаты, полученные Мортоном при меланоме, и наши с Пуайаром данные, полученные в Вильжюифе и в Блиньи, при раке легкого; результаты были подтверждены американским ученым Мак-Нилли. В группе, не подвергавшейся иммунотерапии, 60% больных меланомой имели рецидивы болезни в виде метастазов в течение второго года с момента хирургической опе-

рации, тогда как у больных, леченных с применением БЦЖ¹, метастазы были выявлены лишь в 20%.

При операбельном и оперированном раке легкого число больных, живущих свыше года, равно, по нашим данным, 40% (если они не получают никакого дополнительного лечения) и возрастает до 70% (если они получают иммунотерапию с введением БЦЖ).

Остается проблема больных, оперированных по поводу рака молочной железы, пищеварительного тракта или саркомы костей. Число больных, находящихся в полном здравии ко второму году после операции, возрастает в группе, получившей дополнительную химиотерапию. Как уже не раз повторялось, химиотерапевтические препараты не способны убить «последнюю» клетку, следовательно, необходимо остерегаться, как бы это лечение не привело лишь к задержке появления рецидивов без уменьшения их частоты в отдаленные сроки. Естественно подумать об иммунотерапии, используемой вслед за химиотерапией, которая дополняет хирургическое лечение. Сейчас объединенная группа специалистов, к которой принадлежим и мы, проводит такие исследования при раке молочной железы, пищеварительного тракта и саркоме костей. Ведутся также исследования относительно целесообразности применения химиотерапии при меланоме и раке легкого между операцией и иммунотерапией.

Итак, в наши дни лечение злокачественных опухолей изменилось: хирурги и специалисты лучевой терапии перестали действовать изолированно, они более не передают химиотерапевтам только свои неудачи и не ссылаются на иммунотерапию как на экспериментальный метод. Лечение любой опухоли впредь должно начинаться только после предварительной разработки стратегии, отвечающей типу и проявлениям заболевания, стратегии, которая, выражаясь языком военных, является «комбинацией всех средств, направленных на достижение победы».

Необходимость выработки стратегии перед началом лечения с учетом особенностей каждого типа рака будет

¹ Эти данные относятся к 1976 г. Однако к 1982 г. после многочисленных кооперированных исследований, охватывающих сотни наблюдений, вопрос об эффективности иммунотерапии при меланомах остается открытым (сошлемся на работы У. Веронези, М. Фридмана и др.).— *Прим. ред.*

лучше понята и принята врачами всех специальностей и всеми больными, если иметь в виду основополагающую истину, часто не принимаемую во внимание или сознательно отвергаемую: большинству больных раком нельзя сказать, что они окончательно «излечены», им можно только дать «надежду на излечение».

НАДЕЖДА

Понятие «надежда на излечение», позволяющее онкологическим больным только оценить вероятность своего выживания, не отличает их сколько-нибудь существенно от всех остальных людей.

Продолжительность жизни здорового населения выражается кривой, сначала полого спускающейся, затем, с возрастом, идущей вниз по все более крутой линии. Для каждого типа рака прогноз «надежды на излечение» следует выразить временем T . T — это время с момента постановки диагноза, после которого кривая, выражающая популяцию больных без рецидивов, становится параллельной кривой, выражающей здоровое население того же возраста. Для некоторых типов рака $T=5$ лет. Это означает, что, если больной за пять лет не имел рецидивов, у него много шансов на излечение. Однако это правило не является абсолютным для каждого индивида наблюдаемой группы больных.

Следовательно, можно сказать, что лечение дает «надежду на исцеление» определенному количеству больных, страдающих потенциально смертельной болезнью (но не на 100%), когда суммарная кривая выживания без рецидивов или продолжительность первичной ремиссии становится параллельной кривой здорового населения или когда эта кривая остается на уровне плато (в случае молодых больных). Суммарная продолжительность полноценной жизни детей, заболевших острым лимфолейкозом, представляет плато для половины больных через пять лет после активной иммунотерапии, которой предшествовала химиотерапия.

После одного только местного лечения рака, к сожалению, встречаются рецидивы и на пятом году, поэтому в таблицах, дающих «надежду на излечение», следует указать процент больных, не имеющих рецидивов через пять и десять лет. Лишь такие таблицы будут соответствовать критериям научной объективности и этики. Таб-

Таблица 2

Безрецидивное течение болезни на 5-й и 10-й год после одного только местного лечения некоторых злокачественных опухолей с учетом их характеристики

Вид заболевания	5 лет (%)	10 лет (%)	15 лет (%)
Рак губы			
Всего	67	26	
T ₁ и T ₂ N—		80	
T ₃ , T ₄ и/или N+	59		
Меланомы			
стадия I	80	61	55
стадия II	39	21	15
стадия III	0		
Рак молочной железы			
Всего	44	35	
стадия I и II	75	59	
стадия III	41	20	
стадия IV	18	0	
Болезнь Педжета	81		
с быстрым ростом	11	36 в зависимости от локализации	
с быстрым ростом и воспалительные формы		0	
Опухоль почки			
Всего	20	13	
стадия I	60	31	
стадия II	37	23	
стадия III и IV	5	3	
Гипернефромы	40		
Плоскоклеточный рак	0		

лицы должны также отражать результаты, полученные в зависимости от локализации опухоли, так как расположение первичной опухоли существенно влияет на исход болезни (табл. 2).

Результаты одного лишь местного лечения рака не очень обнадеживают, но недавно получены более оптимистичные результаты химиотерапии и активной иммунотерапии. Оба вида лечения применялись систематически после местных методов лечения. Эти новые комбинации как минимум для шести видов рака резко изменили, выпрямили нисходящие кривые. Внушают надежду и результаты лечения некоторых злокачественных опухолей, первично диссеминированных, таких, как острый лимфолейкоз и болезнь Ходжкина, которые даже при

самых тяжелых проявлениях оставляют надежду на полное выздоровление.

Данные таблицы, отражающие результаты местного лечения, более достоверны, чем сведения о количестве живых через пять лет. Они снимают камень с души некоторых врачей, которые подчас стесняются предложить оперированному больному с неплохим пятилетним прогнозом дополнительное общее лечение. Нельзя забывать, что рак чаще всего сразу является общим заболеванием. Современные методы лечения более не беспомощны перед генерализованными формами рака, если взять от них все, что они могут дать.

И все-таки остается проблема прогноза для каждого больного. Он может выражаться в истинном «выздоровлении», как, например, в большинстве случаев рака кожи (кроме меланомы), либо в «надежде на излечение», как при большинстве других злокачественных опухолей. Задача состоит в том, чтобы узнать или угадать отсутствие (или наличие) невидимой остаточной болезни, вызванной несколькими клетками, которые не были убиты противоопухолевыми препаратами или отделились от первичной опухоли до ее хирургического удаления или облучения; эти клетки породят видимые метастазы лишь тогда, когда их число будет достаточно большим, что зависит также от места их расположения.

Идеально было бы иметь метки этих клеток, маркеры, отмечающие их присутствие. Само собой разумеется, что все явления, известные под названием «паранеопластические синдромы», указывают на наличие опухоли или ее рецидива. В настоящее время продолжается поиск некоторых веществ, продуцируемых клетками опухоли, таких, как: а) эмбриональные антигены (один из них, α -фетопротейн¹, почти специфичен для рака печени, другой часто встречается в крови при опухолях пищеварительного тракта и назван обнаружившими его Гольдом и Буртенем канцерозембриональным); б) гормоны, из которых одни специфичны для определенных опухолей (гонадотропины при хорионэпителиоме плаценты и яичка), а другие могут продуцироваться злокачественными

¹ Реакция ранней иммунодиагностики рака печени с выявлением специфического печеночного α -фетопротейна разработана советскими учеными Г. И. Абелевым и Ю. С. Татариновым, за что в 1978 г. они были удостоены Государственной премии СССР.— *Прим. перев.*

опухолями (гормон коры надпочечника, стимулирующий функцию других желез внутренней секреции, действует подобно гормону, выделяемому в норме гипофизом) — это кальцитонин и простагландины; в) ферменты, в частности фосфатазы, вырабатываемые клетками опухоли предстательной железы; г) белки, обладающие свойствами антител и продуцируемые клетками опухоли (например, миеломы), или казеин молока и лизоцим, содержащиеся в различных клетках; д) химические медиаторы, выделяемые клетками некоторых опухолей нервной ткани; е) полиамины.

Больных следует регулярно подвергать тщательному опросу и клиническому обследованию. Виды и частота обследований определяются видом самого опухолевого заболевания. При этом необходимо уточнить, что: не существует универсального теста, пригодного для ранней диагностики рецидива; модификации некоторых тестов и дозировок, специфичных или неспецифичных для определенного вида опухоли, свидетельствуют об их росте лишь в том случае, когда отмечается какая-то динамика показателей в ходе болезни; самые чувствительные тесты позволяют выявить рецидив только тогда, когда он достигнет определенного объема. Лабораторные данные могут даже при наличии оставшихся клеток опухоли длительное время оставаться отрицательными вплоть до появления клинически определяемого рецидива.

Поэтому для подавляющего большинства больных врачу приходится определять прогноз в терминах вероятности, основываясь на многофакторном анализе: месте поражения, прорастании окружающей ткани, сохранности или опухолевом поражении регионарных лимфатических узлов, наличии или отсутствии отдаленных метастазов, микроскопическом типе опухоли, темпах ее роста, иммунных реакциях и других особенностях больного.

Для прогноза лимфогранулематоза очень важное значение имеют локализация пораженных лимфатических узлов и микроскопическое их строение. Микроскопическое исследование часто дает представление об иммунных реакциях больного: при форме заболевания, богатой лимфоцитами, играющими первостепенную роль в иммунитете, прогноз намного лучше, чем при форме, бедной этими клетками.

Недавно Мортон показал важность этих иммунных реакций, изученных с помощью тестов, основанных на измерении кожной реакции на антиген, в том числе на динитрохлорбензол (ДНХБ): из 19 больных оперированных по поводу рака, у одного, давшего положительную реакцию на ДНХБ, через полгода был отмечен рецидив: у остальных 18 больных, давших отрицательную реакцию, рецидива не было.

Последнее замечание относится к опухолям малого объема. Прогноз при таких опухолях условно считается хорошим, однако отмечается противоречие между высоким процентом больных, находящихся в хорошем состоянии на пятый год после операции, и продолжающимся снижением кривой выживания, идущей параллельно или почти так же, как при других формах рака. Эти данные должны заставить задуматься тех врачей, кто полагает возможным отказаться от дополнительного лечения больных, оперированных по поводу «маленького» рака.

МЕТОД ПОСТРОЕНИЯ ЛОГИКИ ЛЕЧЕНИЯ (ЛОГИСТИКА)

В данном разделе мы остановимся на проблеме выбора для каждого больного такой стратегии лечения, которая представляется наилучшей (на основе результатов экспериментальных и клинических исследований) и даст ему возможность подвергнуться оптимальной схеме лечения с учетом его собственных психологических особенностей: в этом суть логики.

Она играет главенствующую роль в определении прогноза. Это доказано многими примерами. Так, женщин с хорионэпителиомой можно вылечить почти в 90% случаев, если своевременно начать применять соответствующую химиотерапию; недостаточное же лечение не оставляет им никакой надежды на выживание. Кривая жизни больных с острым лимфолейкозом может после комбинированного лечения средствами химио- и иммунотерапии выйти на плато, что равноценно «надежде на излечение». Однако это плато гораздо выше для больных, которые с самого начала заболевания лечились по этой схеме, чем для тех, кто приступил к лечению с некоторым опозданием. Как видим, прогноз варьирует в зависимости от первоначального лечения больного. Метод лечения женщин, больных раком молочной железы, более

не должен зависеть от взглядов того врача, к которому они обратились, обнаружив опухоль. Решение должно быть принято после обсуждения тактики лечения различными специалистами. Это решение позволит сэкономить терапевтические средства, в частности самые «агрессивные»: в некоторых случаях можно удовлетвориться ограниченным хирургическим вмешательством (при условии дополнения операции другими средствами лечения), мало калечащим больную, а значит, психологически лучше переносимым, причем отдаленные результаты будут мало чем отличаться от более радикальных операций ¹.

Некоторые химиотерапевтические препараты, особенно их сочетания, могут временно поражать костный мозг, резко снижая количество лейкоцитов в крови и тем самым ослабляя защиту против инфекций. Следовательно, когда требуется применить химиотерапевтическое лечение, чреватое подобным осложнением, необходимо защитить больного от любой инфекции извне, по крайней мере на время и после применения лекарств. С этой целью в исследовательском центре госпиталя Поль-Брус в Вильжюифе были построены безмикробные, так называемые асептические палаты. Наш пятнадцатилетний опыт показал важность такого метода. Этот и близкие к нему способы противомикробной защиты, основанные на тех же принципах, применяются во всех крупных онкологических больницах мира.

Решающую роль играет личность врача, которому первоначально доверяется больной. В зависимости от его квалификации и организационных способностей результаты лечения, т. е. безопасность, надежда на исцеление и психологический настрой больного могут быть совершенно различными.

Во Франции существуют разные организационные структуры для лечения злокачественных опухолей. Имеется около 20 специализированных автономных, называемых полубообщественными, противораковых центров. Медицинская бригада состоит из терапевта-онколога, специалиста по лучевой терапии и, по крайней мере,

¹ Мы вполне разделяем точку зрения автора о том, что тактику лечения каждой больной раком молочной железы необходимо обсуждать на консилиуме. Вместе с тем считаем своим долгом подчеркнуть, что пока еще (по состоянию на 1982 г.) вопрос о возможности ограничения объема операции остается открытым и является предметом научных исследований.— *Прим. ред.*

одного хирурга. Решение о лечении каждого больного принимается на консилиуме этой тройки.

Противораковые центры, в которых лечат около 15—20% больных, превосходно оснащены, особенно всем необходимым для лучевой терапии; их персонал состоит из опытных онкологов-терапевтов¹. К сожалению, родственников больных нередко отпугивает название центров — они боятся, что это может сказаться на моральном состоянии больных.

В медицинских учреждениях общего профиля — общественных больницах и частных клиниках (в которых лечится 80—85% онкологических больных) — хирурги оперируют опухоли, анатомическая локализация которых относится к их специальности; в нескольких больницах и во многих частных клиниках созданы отделения лучевой терапии. Онкологическое отделение должно было бы существовать в каждой крупной больнице или частной клинике, по крайней мере, там, где имеется отделение лучевой терапии, однако пока только два прототипа таких отделений созданы в общественных больницах. В них, как и положено, в состав медицинского персонала входят профессора или доктора наук по онкологии.

Нет нужды говорить о том, что число таких отделений следует увеличить. В США, например, они имеются в каждой университетской клинике и больницах².

Преимущество больниц общего типа и частных клиник заключается в том, что в этих заведениях отделения не называются «онкологическими» и домашний врач теоретически имеет возможность выбрать для своего пациента на каждом этапе лечения того хирурга, специалиста по лучевой терапии или онколога, которых он считает наиболее квалифицированными. Кроме того, он может обратиться в отделение за советом по поводу показаний к лечению в том или ином случае, если, по его мнению, онколог более объективен в выборе метода местного лечения, чем хирург или специалист по лучевой терапии.

Национальный профсоюз интернов больниц, по инициативе которого в 1976 г. были организованы «Генеральные штаты здоровья», рекомендовал онкологическую

¹ В данном случае термином «онколог» Матэ обозначает химиотерапевта. — *Прим. ред.*

² О состоянии дел в Советском Союзе говорится в послесловии. — *Прим. ред.*

логистику в список тем для исследования. Члены комиссии, занимающейся этой тематикой, сочли неразумным увеличить число противораковых центров в их настоящей форме. При постоянно увеличивающемся использовании лекарственных средств, потребность в лучевой терапии существенно не возрастет. Последние данные убеждают, что химиотерапию необходимо проводить систематически всем больным после местного лечения для предупреждения метастазов. Наиболее гибким, дешевым и соответствующим требованиям лечения решением представляется открытие онкологических отделений в клинических университетских центрах (КУЦ), которые не прикреплены к противораковому центру. Врачи этих отделений должны работать в тесном сотрудничестве с другими врачами, хирургами и специалистами КУЦ и больниц общего типа для формирования бригад, необходимость в которых очевидна для улучшения качества лечения.

Желательно, чтобы между противораковыми центрами, онкологическими отделениями и частными клиниками, занимающимися вопросами онкологии, существовали сотрудничество и обмен информацией. Наряду с аттестатом по общей и экспериментальной онкологии необходимо учредить диплом по клинической онкологии, что позволит шире проводить работу по этой дисциплине. Необходимо также срочно увеличить число ставок заведующих клиникой, профессоров (докторов наук) и других преподавателей онкологии, чтобы удовлетворить резко возросшие потребности в этой области. Деятельность различных учреждений, где лечат онкологических больных, нуждается в координации, а возможно, и контроле за персоналом и оборудованием.

Однако не следует устанавливать слишком жестких правил, ограничивающих деятельность того или иного отделения, центра, института или учреждения и сдерживать энтузиазм бригады, стоящей у истоков развития, важного для международного соревнования.

Таковы рекомендации, относящиеся к специализированным учреждениям и самим специалистам. Ясно, что они представляют далеко не все учреждения и не всех врачей, участвующих в онкологической деятельности. Здесь главенствующую роль играют домашний врач и консультанты, к которым он обращается.

В самом деле, именно домашний врач чаще всего впер-

вые ставит диагноз, так как с ним в первую очередь советуется пациент, обнаружив беспокоящие его симптомы болезни. Именно он, врач-практик, впервые назначает дополнительные исследования, позволяющие подтвердить диагноз.

Разнообразие лечебных учреждений, перечисленных выше, их преимущества и недостатки лишь подчеркивают ту важную роль, которую может и должен играть домашний врач в выборе стратегии и логики лечения рака. Он один *a priori* знает, перенесет ли больной и его семья без психологического ущерба консультацию и возможное пребывание в противораковом центре. Он решает вопрос о показаниях к лечению, прежде чем направить больного к хирургу, радиологу или онкологу. И он совершенно прав в своем желании с согласия семьи и самого больного выбрать того специалиста, который непосредственно будет вести лечение. Он должен настаивать, чтобы специалист, которому он доверяет своего больного, консультировал его по поводу дальнейших этапов лечения. Все, о чем мы говорили, — неотъемлемое право и обязанность домашнего врача, позволяющие ему обеспечить максимальную безопасность, физическое и душевное спокойствие, в которых так нуждается его больной.

Среди важных задач домашнего врача следует отметить также наблюдение за больным, когда тот после хирургической операции, облучения и медикаментозного лечения (с различной надеждой на исцеление, но очень редко нулевой) возвращается к прежней деятельности. Именно домашнему врачу предстоит решать проблемы лечебного и психологического порядка после хирургического вмешательства на глотке, удаления молочной железы, ампутации конечности, наложения искусственного заднего прохода.

Вести неизлечимого больного до самого конца и максимально облегчать его страдания — тяжелая, деликатная, но важная и благородная миссия домашнего врача. Такому больному чаще всего приходится сталкиваться с множеством проблем. С одними из них домашний врач легко справляется сам, другие требуют помощи специализированных отделений (в частности, для лечения метастазов и возможных множественных функциональных осложнений самым эффективным, хотя и паллиативным, методом является применение средств, препятствующих

росту опухоли, в первую очередь облучение и химиотерапия). Так иногда удается коррегировать кахексию, которая считалась несомненным признаком наступающего печального конца, и нередко устранять различные биохимические расстройства, инфекции, анемию. Очень часто снимают боли, которые сейчас лишь в исключительных случаях не поддаются лечению противоопухолевыми, противоболевыми средствами в сочетании с нейролептиками и транквилизаторами. Иногда прибегают к хирургическому вмешательству на чувствительных нервных путях.

Однако роль домашнего врача впредь не должна ограничиваться только этими нелегкими задачами — от обнаружения рака до помощи умирающим, включая тех больных, которые из-за болезни или лечения оказались в тяжелом положении. В его функции входят и дополнительные, более легкие задачи.

Одна из них состоит в применении средств химио- и иммунотерапии против возможной остаточной болезни; он выбирает их вместе со специалистами, но чаще всего назначает и контролирует самостоятельно. Вторая заключается в выявлении и контроле «самодиагноза» тех опухолей, которые могут быть обнаружены больными, как, например, рак молочной железы или шейки матки.

Хотя важность выявления опухолей не вызывает сомнения (ибо, чем раньше поставлен диагноз и начато лечение, тем лучше прогноз заболевания), тем не менее активное выявление опухолей используется еще недостаточно. Главная причина, на мой взгляд, в том, что его считают массовой профилактической мерой, которая не привлекает отдельных людей и, более того, отпугивает их. Стоимость же осмотра очень высока, поэтому кое-кто склонен утверждать, что такие мероприятия нерентабельны.

Подобное заключение вполне соответствует истине при массовых профилактических осмотрах, как показали некоторые обследования, осуществленные в ряде стран. Так, в обследовании, которое включало 8152 человека, рак был обнаружен лишь у 0,5% из них. Профилактические обследования, проводимые диспансерами или консультациями при общественных организациях, не встречают энтузиазма даже в США, где обычно население поддерживает различного рода анкеты. Всего 26% американцев готовы согласиться на профилактический осмотр

раз в году, 17% склонны к эпизодическим обследованиям. На мой взгляд, эта сдержанность объясняется целым рядом причин: осмотр производится неизвестными врачами, чья квалификация сомнительна; сами врачи не заинтересованы в случайных пациентах; осмотр производится «поточным методом», поэтому не исключено, что могут быть допущены психологические оплошности, и т. д.

Специализированный профилактический осмотр для выявления отдельных определенных опухолей, бесспорно, гораздо полезнее. Его проходят больные, которые предварительно побывали на консультации у специалиста¹. Эксперимент в Луисвилле дал весьма оптимистичные результаты. Он проводился среди пациентов больниц, клиник и консультаций планирования семьи и заключался в ежегодном обследовании женщин с симптомами, типичными для рака шейки матки или способствующими его развитию.

Результаты следующие: частота обнаружения злокачественных опухолей I стадии в течение 15 лет возросла с 37 до 66,7%; соотношение раков *in situ*, т. е. еще не распространившихся в ткани, по отношению к уже растущим ракам возросло с 0,15 до 2,7%; число больных явным раком шейки матки, выявляемым ежегодно, уменьшилось на 38%. Стоимость выявления одного случая рака оценена в 850 долл.

Такой профилактический осмотр выгоднее предыдущих, к тому же он осуществим в рамках имеющихся медицинских организаций. Вместе с тем и он обладает серьезным недостатком, а именно все возрастающей узкой специализацией медиков, дезориентирующей больного и во многом лишаящей его доверия к осмотру специалистом по одному какому-нибудь органу, которого часто интересуют лишь расстройства этого органа: занимаясь его лечением, он проходит мимо серьезного заболевания другого органа. Что толку, если гинеколог, успокаивая женщину по поводу состояния шейки матки, пропускает у больной лимфогранулематоз, а онколог, не находя у пациента опухоли, не распознает гипертонию или тяжелый диабет!

Анализ положительных и отрицательных сторон рас-

¹ В Советском Союзе это мероприятие носит название осмотра групп лиц с повышенным риском заболеть злокачественными опухолями.— *Прим. ред.*

смотренных систем приводит нас к единственно верному выводу: проводить профилактические осмотры с целью выявить злокачественное заболевание должен лечащий врач. Именно он способен лучше, чем врачи диспансера и специалист, оценить степень риска заболевания, зная генетическую предрасположенность семьи (большинство членов которой он лечит или лечил), профессиональные условия, уклад жизни и, наконец, среду, которая окружает больного.

Практикующие врачи хорошо знают факторы, усиливающие риск развития опухолей различных локализаций. Ясно, что в каждом отдельном случае необходимо сосредоточить внимание на тех локализациях, в которых образование опухоли наиболее вероятно.

Выявление опухолей с учетом степени риска оправдано и с финансовой точки зрения. Как было установлено в ходе экспериментов в Луисвилле, выявление рака шейки матки обходится в 850 долл., если осмотру подвергаются все женщины, и 337,5 долл., если он проводится только у женщин старше 30 лет. Стоимость осмотра женщин, родивших одного ребенка до 20 лет, составляет 355,5 долл., а женщин, которые были замужем и не беременели, — 1093,7 долл.

Существует признак, позволяющий относить людей к группе повышенного риска заболеть злокачественной опухолью, он представляет большой теоретический интерес и практическую ценность — интерес объясняется универсальностью этого признака, а ценность тем, что «фактор риска» позволяет выявить заболевание на довольно ранней стадии. Я имею в виду наличие в анамнезе больного ранее излеченного рака, даже при превосходном отдаленном прогнозе. Случаи множественных раков являются довольно частыми, и потому их нельзя рассматривать как предмет систематического исследования: у 5,1% больных злокачественными новообразованиями вторичная опухоль развивается либо одновременно с первичной, либо позднее. В 2,8% случаев вторичный рак поражает не ту анатомическую зону, в которой была первая опухоль. В других случаях опухоль поражает парные органы. Частота рака второго органа особенно высока при опухолях молочной железы. По данным Мёртеля, в течение 10 лет после операции по поводу рака молочной железы у 3,7% больных развивается опухоль второй железы. Риск возникновения рака второй молоч-

ной железы в пять раз выше, чем риск заболеть этой болезнью у женщин данной популяции, причем он вдвое выше у женщин до 50 лет, чем в более позднем возрасте. Двусторонний рак яичников выявляется еще чаще: его частота варьирует от 20 до 90%, но до сих пор не удалось дифференцировать новую опухоль от метастаза. Одновременное или последовательное развитие рака яичек происходит примерно в 2,2% случаев. Двустороннее поражение почек часто наблюдается при эмбриональных опухолях.

Здесь следует упомянуть о риске возникновения нового рака у больных, излеченных в первый раз с помощью интенсивной химиотерапии: так, например, у больных, вылеченных от болезни Ходжкина, он примерно в 25 раз чаще.

Помимо этих особых случаев, само собой разумеется, что активное выявление опухолей может иметь место только при поражении органов, которые легко доступны обследованию и в которых достаточно часто возникает рак в излечимой форме.

При возложении на домашнего врача ответственности за выявление опухолей преследуются другие цели, в частности моральная поддержка заболевших: зная среду и психологическую атмосферу, в которой живет больной, лечащий врач, как никто другой, способен с наибольшей деликатностью сказать о заболевании. Кроме того, больные обычно охотнее доверяются своему лечащему врачу для проведения профилактических обследований, чем врачам диспансера.

Напрашивается вопрос: располагает ли домашний врач достаточным временем? Это зависит от того, насколько разумно и рационально он организует работу. Больше всего времени при обследовании занимает опрос больного. Для экономии опрос можно заменить ответами на специальные анкеты, которые позволяют выявить аномалии или заостряют внимание на данных, нередко пропускаемых даже при самом внимательном собеседовании.

Проверка системы активного выявления онкологических заболеваний, проведенная в Толидо (США), показала, что целесообразно доверить это дело практикующим врачам. Программа осуществлялась поэтапно, началась она с информационной кампании, в ходе которой женщинам рекомендовали обратиться к своему лечащему врачу. Последний заполнял упрощенную анкету,

производил гинекологическое обследование, брал из влагалища мазок на цитологический анализ и пересылал его в лабораторию. Лаборанты заносили результаты на карточку, одну копию направляли врачу, другую — в центр статистического контроля (последний регистрирует данные, наблюдает за пациентами, у которых выявлены какие-либо отклонения, и ежегодно напоминает о дате нового обследования). На протяжении пяти лет под контролем находилось свыше 100 000 женщин, из них более $\frac{2}{3}$ женщин старше 30 лет. За 10 лет число больных раком шейки матки, распространяющимся за пределы органа, снизилось с 9,6 до 4,3%, а число раков *in situ* увеличилось с 0,8 до 1,8%. Другой опыт, проведенный в канадской провинции Британская Колумбия, охватывал несколько сотен тысяч женщин, которых наблюдали 12 000 врачей, дал не менее оптимистичные результаты¹.

Разумеется, домашние врачи в состоянии решить задачу выявления злокачественных новообразований лишь в том случае, если в стране имеются необходимые организационные структуры, в частности специализированные лаборатории, и если население достаточно просвещено в санитарном отношении, чтобы понять важность этой профилактической меры.

Воспитанием населения должны заниматься не только лечащие врачи, но и средства массовой информации, школа, административные власти. Большую пользу приносит показ кинофильмов и раздача брошюр, как это делают, например, «Лиги против рака» в разных странах.

Бряд ли нужно подчеркивать, что выявление опухоли и профилактика неразрывны. И опять-таки домашнему врачу следует доверить общую профилактику (хотя это не снимает ответственности с врача на производстве, призванного выявлять и устранять факторы профессионального риска). Делать это необходимо по нескольким соображениям. Прежде всего потому, что большинство профилактических мер сводится к лечению предраковых повреждений и состояний, а это подразумевает их выявление. Это нужно и потому, что лечащий врач лучше других знает генетические и патологические факторы, способствующие возникновению рака и имеющиеся у его пациентов, а также экзогенные канцерогенные воздействия, с которыми они сталкиваются.

¹ В Советском Союзе такая же работа проводится смотровыми кабинетами поликлиник и дает аналогичные результаты, — *Прим. ред.*

Сказанное означает, что социальному страхованию выгоднее открыть медицинскую консультацию для выявления и профилактики рака с более полным возмещением затрат больных, чем в обычной консультации.

ГУМАННАЯ МЕДИЦИНА

Учение Гиппократов кажется легко воспроизводимым, однако в современной медицине наметилась тенденция заменить врача новейшей аппаратурой. Вот почему именно сейчас я считаю задачей первостепенной важности воскресить в памяти тревогу того, кто призывал лечить «не только болезнь, но и больного человека». Эта тревога нашла свое выражение в высказывании Платона «Глупо стремиться вылечить тело, не вылечив душу», которое относится к онкологии больше, чем к другим областям медицины.

В самом деле, рак вызывает психологическую травму, не только когда он обнаружен, но и тогда, когда его наличие лишь подозревают. В гл. 5 и 7 я уже говорил о том, что способствовать или препятствовать развитию этого заболевания могут стрессовые ситуации. Эксперименты на животных — носителях опухолей показали, что стресс значительно ускоряет их рост. Это лишний раз подчеркивает, как важно, чтобы врач своим поведением не травмировал психику больного: в его обязанности входит не только лечить нарушения, причиненные раком, но и приглушить психологические реакции, возможно способствующие росту опухоли.

Больной раком и его семья, как, впрочем, и любой другой больной и семья этого больного человека, несомненно, являются источником естественного беспокойства. Однако у больного раком и у членов его семьи это беспокойство чаще переходит в страх и депрессию. Виновна в этом репутация рака как болезни страшной, неизлечимой. Люди склонны думать, что между начальной и развитой, опасной формами атеросклероза имеются промежуточные стадии: тот, кто заболевает атеросклерозом, надеется, что речь идет о доброкачественно протекающей или промежуточной форме. Напротив, рак сам по себе всегда кажется злокачественным: только лечение может изменить прогноз. Но больные подчас игнорируют все или практически все методы лечения и их результаты, если только не используется «бомба» (термин столь же

вредный, сколь неточный) для облучения или не удаляют органы, важные с функциональной или эстетической точки зрения. Известно также, что врачи обычно не говорят больному о диагнозе, и семьи, как правило, не только одобряют такое поведение, но и заранее требуют его.

Отсюда особый климат в окружающей больного среде, по крайней мере на какое-то время, что еще более усиливает его страх и беспокойство.

Здесь роль домашнего врача чрезвычайно важна: он в первую очередь обязан оградить больного и его семью от ненужных воздействий и раскрыть перед ними перспективы на будущее в зависимости от психологической устойчивости своих пациентов.

Главная трудность заключается в определении того, что именно врач и близкие должны сказать больному. В ряде стран, в частности в США, некоторые клиницисты сразу открывают всю «правду» своим больным независимо от их психологического состояния и возраста. И если с финансовой точки зрения такое поведение в какой-то мере благо для онкологических исследований, то для больных оно нередко равносильно катастрофе, ибо от такого сообщения больного охватывает ужас и он впадает в депрессию. Другие врачи сознательно прибегают ко лжи, утверждая, что заболевание доброкачественное, хотя для всех очевидно, что это не так. Подобное поведение приводит лишь к тому, что больной теряет веру и во врача, и в медицину и испытывает тот же страх и уныние, что и в предыдущем случае.

Даже в наиболее развитых странах общественное мнение далеко не едино в своем желании знать «правду». Так, в анкете, распространенной Таубе в Швеции, 51% мужчин и 48% женщин высказались за то, чтобы больному сказали все, 27% мужчин и 26% женщин советовали назвать болезнь, но не говорить, что она неизлечима, и 2% мужчин и 6% женщин предпочли полное неведение.

Мне кажется, что наилучшее решение — золотая середина. Прежде всего, врач не имеет права лгать, это условие необходимо, если он хочет сохранить доверие больного, а также избежать противоречивых суждений, высказываемых различными специалистами. В дальнейшем степень правды должна варьировать в зависимости от конкретного случая: если рак полностью излечим,

скрывать нечего; если он в любом варианте приведет к гибели, целесообразно скрыть многое (это зависит от психологического состояния больного: некоторые больные плохо переносят неопределенность, хуже, чем другие, компенсируют свой страх).

Наконец, я полагаю, что прогноз в той форме вероятности, в какой он выражается после научной оценки долечебного обследования в виде «надежды на пять лет жизни», позволяет больному легче справиться со своим душевным состоянием. Конечно, называемый процент благоприятного исхода может в большей или меньшей степени отличаться от истинного в зависимости от состояния и настроения больного; так, больному, чьи шансы на пять лет жизни составляют 30 %, можно сказать, что они равны примерно 50 %. Здесь, если врач несколько и отходит от правды, то не в качественной оценке, не в сущности прогноза, а лишь в количественном его выражении. Больной, обладающий чувством социальной ответственности, понимает, что полной уверенности в излечении нет. Вместе с тем довольно высокие шансы на выживание, о которых сообщил врач, позволяют ему справиться со своей тревогой и вернуться к обычной жизни, что также очень важно для поднятия настроения.

Проблема иногда осложняется тем, что лечение может потребовать жестокого хирургического вмешательства (например, ампутации) или оставить серьезные последствия. В таких случаях следует поставить больного в известность, чтобы он согласился разделить с врачом ответственность за лечение и приступил к нему активно.

Однако нет никакой необходимости спешить с «правдой» в том случае, если больного приходится доверить другой бригаде, специализированному отделению или центру или же проконсультировать его там. Больные почувствуют серьезность заболевания, как бы осторожны ни были те, кто с ними беседует. Между тем анкета, распространенная в Вильжюифе, показала, что большинство консультируемых больных, напротив, успокоились, узнав, что ими будет заниматься одна из городских клиник. Эта анкета, а также книги онкологических больных были для меня свидетельством того, что больные едут к нам, не для того чтобы умереть, а для того чтобы выздороветь. «Я приезжаю в Вильжюиф с легким сердцем», — пишет Жизель де Пас, одна из моих пациенток.

Само собой разумеется, что отказ больному в ле-

чебной помощи, которую оказывают специализированные центры и отделения, под видом щажения его психики является тяжелой этической ошибкой.

В специализированные отделения и центры попадает слишком много больных «из вторых рук», т. е. уже леченых, но с рецидивами или после неудачно начатого лечения. Но роль специалистов, сотрудничающих в таких медицинских учреждениях, заключается не в «латании неизлечимого», как выразился Чиоран, т. е. не в применении паллиативного лечения. Главная их задача — выработать лечебную стратегию для излечения.

Самое важное, чтобы лечение каждого больного проводилось по наиболее благоприятной схеме и с наилучшим применением всех доступных в настоящее время средств. Роль специализированных отделений состоит в том, чтобы, с одной стороны, объединить всех врачей, воодушевленных важностью задачи, а с другой — выработать новые стратегии и найти новые средства лечения, которые повышают надежду на выздоровление и благополучие больных.

Однако ни онкологи, ни домашние врачи не вправе ограничивать свое внимание к обреченным больным. То же относится и к их семьям. Среди последних отмечается настолько явно выраженная тревожная тенденция освободиться от умирающих, что недавно Констанция Холден на страницах журнала «Nature» предложила даже создать приют для умирающих по типу существующего в лондонском госпитале Св. Кристофера, «где врачам и медицинским сестрам позволено специализироваться в такой широкой и недостаточно исследованной области медицины, какой является конечный период жизни человека».

Я глубоко убежден, что домашние врачи и онкологи в состоянии больше помочь обреченным больным, чем танатологи ¹, именно они первые должны ухаживать за неизлечимо больными, ибо в руках лечивших их на всем протяжении болезни умирающим будет легче. Недопустимо давать хотя бы малейшие основания для мысли, что у медиков опускаются руки перед тяжестью состояния больного, что больного направляют в «усыпальницу» с красноречивым высказыванием Данте: «Оставь на-

¹ Танатология — учение о смерти, ее причинах, механизмах и признаках. К области танатологии относятся также проблемы облегчения предсмертных страданий больного,— *Прим. ред.*

дежду всяк сюда входящий!» или что его оставляют на попечение шарлатанов.

Во Франции около 300 000 знахарей нашли в раке идеальное поле деятельности. Какими бы искренними они ни были, какой бы ни была лженаука, у которой они заимствуют свои методы (магия, знахарство, френология, физиогномика, спиритизм, магнетизм, ясновидение и др.), они основывают свои действия больше на незнании и доверчивости больных, чем на психотерапии. Они могли бы в какой-то мере разумно пользоваться ею, если бы их результаты в случаях рака не были бы равны нулю. «Успехи», о которых иногда говорят, естественно, не подвергались объективному контролю.

Вот почему врачи должны тщательно следить, чтобы пораженные раком больные, для которых они старались сделать все, что в их силах, и о безнадежном положении которых честно известили семью, не стали бы жертвами шарлатанов. А для этого они должны вести себя с больными и с членами их семьи так, чтобы те до конца сохраняли к ним доверие. В этом и заключается самая действенная помощь, какую врачи в состоянии оказать больным и их семьям.

Медицинская этика обязывает врача назначить наиболее действенное лечение, соответствующее состоянию больного, даже если это лечение ляжет тяжелым бременем на общество. Оставим на совести тех, кто подходит к медицине с чисто технической или экономической стороны, отказ от помощи неизлечимым больным, оставим Крику вопрос о «контроле смерти» и дадим больным все, что медицина может им дать. Это тем более оправданно, что мне не раз приходилось видеть больных, которых считали обреченными, а они продолжали жить дольше, чем предполагалось, благодаря упорному лечению и остались жить благодаря тому, что в момент, когда первичное лечение оказалось недостаточным, появились новые средства. Несколько больных, которых более двух десятков лет назад я сам считал безнадежными, и сегодня живут полнокровной жизнью — они никогда не знали, что были обречены, и до сих пор не подозревают, что болели раком. Вот почему первейший долг онколога — зорко следить за всем новым, что появляется в онкологической науке, одной из наиболее продуктивных среди других областей медицины, и вносить в нее свой посильный вклад.

НАДЕЖДА

— Что ж, это правильно,— согласился Коттар,— только все равно зря. Чума — сильнее...

— Когда мы испробуем все, тогда узнаем,— терпеливо договорил Тарру.

Альбер Камю

Нет больного, страдающего раком, который, будучи обреченным на определенном этапе развития медицины или излеченным, не надеялся бы на результаты научных исследований — не только тех, которые только разрабатываются или уже внедряются в клинику, но и экспериментальных, ведущихся в лабораториях. Дело в том, что открытие может быть уже заявлено, но не стало всеобщим достоянием, в том числе онкологов; оно может быть еще не опубликованным и оставаться тайной надеждой одного или нескольких исследователей.

Вот почему я возражаю против разделения онкологии на клиническую и экспериментальную, и путем учреждения единого диплома по общей и экспериментальной онкологии и создания Института смешанных (клинических и биологических) исследований стремлюсь к тому, чтобы онкологическая наука Франции соответствовала той конкретной идее, которую я отстаиваю.

Это необходимое, хотя, быть может, и недостаточное, условие для того, чтобы конструктивные предложения не пылились годами в отчетах лабораторий или в научных статьях даже известных и популярных журналов, в то время как больные раком умирают или теряют надежду. Вспомним, что пенициллин был открыт в 1929 г. Флемингом, который в те годы не усмотрел возможности его практического применения; препарат стали пользоваться только во время второй мировой войны после того, как Флори и Чейн показали его эффективность и пробудили к нему интерес, а американская фирма «Берроуз энд Велкам» в 1942 г. организовала его массовое производство.

Поэтому я счел уместным дать краткий обзор всего, чем располагают и что разрабатывают наши лаборатории.

При этом я попытаюсь сопоставить данные клиницистов и экспериментаторов, имеющие, по-моему, одинаковую ценность.

Поиски ведутся в двух направлениях: совершенствование методов лечения злокачественных опухолей и осуществление профилактических мер по предупреждению развития рака.

ПЛОДЫ ТЕРАПИИ

Как уже отмечалось, современные методы лечения позволяют удалять и разрушать клетки опухоли внешними воздействиями или способствуют их разрушению под влиянием иммунного механизма. Исследователи стремятся повысить эффективность противоопухолевых препаратов и уменьшить их токсичность. Изучаются также средства, радикально отличающиеся от предыдущих; они предназначены для превращения раковых клеток в нормальные.

Хотя хирургия — один из старейших методов лечения, она продолжает совершенствоваться по двум на первый взгляд противоположным направлениям: оперативного лечения «неоперабельных» раков (даже если речь идет лишь о сокращении популяции опухолевых клеток до такого их числа, которое будет доступно химиотерапевтическому или иммунотерапевтическому воздействию); замены радикальных операций, калечащих больных, как можно более щадящими (к тому же сегодня известно, что чаще всего «радикальный» характер таких операций лишь иллюзия). Наметилась, например, тенденция как можно чаще заменять ампутацию молочной железы простым удалением опухоли и лимфатических узлов. Отдельные хирурги-онкологи заменяют ампутацию нижней конечности по поводу саркомы удалением опухоли с последующим протезированием. При этом максимально сохраняется функциональная способность конечности и внешний вид.

Хирургия развивается также как средство общего воздействия: удаление селезенки, содержащей больше В-, чем Т-лимфоцитов, могло бы повлиять на иммунный баланс клеточного иммунитета (который играет главную роль в разрушении опухолевых клеток, тогда как некоторые антитела, производимые В-клетками, могли бы их защитить), поэтому ведутся исследования с дополни-

тельной спленэктомией при удалении основной опухоли некоторых органов брюшной полости.

Прогресс лучевой терапии обусловлен использованием новых видов излучений, в частности быстрых нейтронов, которые теоретически имеют преимущество перед традиционными видами излучения (их энергия выше, а потому клетки необратимо разрушаются даже в отсутствие кислорода). Исследования, проведенные в США и Великобритании, дали обнадеживающие результаты. Использование мезонов находится на начальной стадии, как и использование ядер азота, лишенных всех внешних электронов.

Лучевую терапию применяют также в сочетании с некоторыми химиотерапевтическими препаратами. Так как излучение действует на уровне периода S клеточного цикла, выгодно комбинировать его с препаратами, действующими на клетки в других фазах. Наконец, некоторые препараты, в частности актиномицин и блеомицин, подавляют восстановление ДНК и, следовательно, могут противодействовать радиорезистентности, связанной с восстановлением ДНК.

Во многих странах предпринимаются значительные усилия для развития химиотерапии. В настоящее время в клинике изучается несколько десятков веществ, выделенных из микробов, грибов, растений, а также синтетические препараты; уже известно, что некоторые из них действуют на опухоли, которые были нечувствительными к прежним лекарствам. Появляется все больше препаратов, действующих на опухоли мозга. Две французские лаборатории химиотерапии — в Жиф-на-Иветт и Монпелье — ежегодно предоставляют в наше распоряжение для исследований более 30 новых лекарственных средств. Умезава недавно обнаружил производное адриамицина, в 16 раз менее токсичное для сердца, чем исходный препарат.

Химики увеличивают не только семейство препаратов, но и число препаратов внутри семейства и создают вещества, которые действуют на клетки, прежде устойчивые к веществам того же класса, или достигают новых участков клеток в связи с их растворимостью в тех или иных клеточных компонентах. Вскрыты молекулярные механизмы устойчивости клеток к некоторым веществам; стоит немного изменить их формулу, и можно преодолеть эту устойчивость.

Новые препараты систематически исследуются на экспериментальных моделях; если они оказываются эффективными на моделях, их начинают испытывать в клинике. К экспериментальным моделям относятся главным образом опухоли мелких грызунов, по чувствительности близкие к наиболее частым опухолям человека. Эти опухоли выращивают в культуре тканей или прививают животным чистых линий. Проводимые исследования не только увеличивают число моделей животных с целью их соответствия всем типам человеческих опухолей, но и позволяют создать модели из клеток злокачественных опухолей человека, культивируемых или пересаженных мышам, лишенным иммунных реакций, например линиям мышей с наследственным отсутствием тимуса (вилочковой железы).

Многочисленные опыты, проведенные на животных и на человеке, дают возможность сравнить ценность различных комбинаций препаратов, чтобы выявить те из них, что максимально увеличивают противоопухолевое действие и не слишком токсичны. Как и при лучевой терапии, ученые стремятся комбинировать препараты, тормозящие восстановление ДНК, с препаратами, разрушающими ДНК. Некоторые лекарства увеличивают проницаемость клеток для других, что позволяет комбинировать их в определенной последовательности. Химики пытаются сочетать лекарства с полинуклеотидами, которые выборочно доставляют их к опухолевым клеткам. Различные химические вещества, сами по себе не влияющие на опухоль, повышают действие активных препаратов двояким путем: либо за счет усиления кровообращения в опухоли при применении противоопухолевых препаратов, либо за счет увеличения чувствительности к ним клеток. Недавно было подмечено, что при повышении температуры опухоли воздействие на нее лекарств значительно усиливается.

Эффективность большинства препаратов обусловлена стадией митотического цикла клеток опухоли в момент их введения. Поэтому имеется принципиальная возможность подбирать препараты с учетом клеточной кинетики каждой опухоли (т. е. того, в какой стадии цикла находятся популяции клеток). Эти данные получают не только по результатам исследований мечеными атомами предшественников ДНК, но и при изучении определенных ферментов, в частности полимеразы, и выявлении

определенного состояния ядра (называемого премитотическим).

В случае гормонотерапии или экспериментов с гормонами путем вмешательства в деятельность эндокринных желез эффект лечения зависит от выявления рецепторов гормонов на раковых клетках. Хорошо известны рецепторы женских половых гормонов, изучаются и другие рецепторы.

Однако только предвидеть эффект химиотерапии недостаточно, чтобы его закрепить или видоизменить, необходимо знать о его количественных результатах; это не легко в случае глубоко расположенных опухолей, объем которых определить нельзя. Исследователи пытаются обнаружить маркеры разрушения клеток, среди которых содержание в крови некоторых полиаминов кажется одним из самых обещающих.

Научные исследования не ограничиваются обнаружением новых средств и их комбинаций, они касаются также поиска наилучших методов их применения. Опыты, проведенные на культурах клеток, показали, что некоторые опухолевые клетки погибают лишь при определенной концентрации препарата. Однако после введения в организм препарат претерпевает определенные изменения в зависимости от способа применения, а также от тех тканей и жидкостей, в которые он попадает. Фармакокинетика — новый раздел медицины, изучающий судьбу фармакологических препаратов в организме человека и животных. Дальнейшим развитием этой дисциплины является фармакосимуляция, которая стала возможной благодаря электронно-вычислительной технике. Суть ее сводится к тому, чтобы запросить у ЭВМ, в чьей памяти хранится математическая модель, основанная на данных фармакокинетики, подробные данные о патологическом процессе у больного, а также прогноз поведения препарата и метаболитов в тканях со временем и, следовательно, получить прогноз возможного положительного и токсического его действия. В будущем найдут применение лишь такие схемы лечения, для которых рассматриваемый метод определит максимальную эффективность при минимальном риске. И если сегодня нет такого самолета, полет которого не был бы отрепетирован заранее, то завтра не будет больного раком, лечение которого не было бы предварительно смоделировано.

Очень важно предвидеть не только положительное

действие, но и токсический эффект и результаты применения лекарств. Лечение каждого больного должно строиться по индивидуальной схеме, полученной с помощью ЭВМ применительно к условиям данного больного с учетом его настоящего и прошлого. Среди токсических последствий можно назвать недостаточность выработки костным мозгом кроветворных клеток, стерильность и мутации под влиянием некоторых препаратов, являющихся мутагенами, что может повысить риск появления вторичного рака и передачи его потомству. Вот почему следует чрезвычайно осторожно относиться к применению некоторых лекарств, которые приумножают в этом плане свое действие (по крайней мере, для больных определенных возрастных категорий).

Иммунотерапия, насчитывающая всего два десятка лет от роду, пока получила меньшее распространение, чем химиотерапия. Но она уверенно продвигается вперед, особенно с тех пор, как американские ученые доказали ее эффективность. В Национальном институте рака США иммунотерапия получила полное признание; создано множество групп, которые накапливают научные данные и клинические результаты, важные для развития этого нового противоопухолевого оружия.

В настоящее время адаптивная иммунотерапия, осуществляемая пересадкой костного мозга, позволяет спасти до 20% больных лейкозами, устойчивыми к другим методам лечения. Однако лимфоциты трансплантата действуют не только против лейкозных клеток, но и вступают во взаимодействие с нормальными антигенами, что вызывает вторичное заболевание, названное «реакцией трансплантата против реципиента». Это осложнение послужило предметом важных исследований, направленных на усиление толерантности лимфоцитов к хозяину-реципиенту и агрессивности их против лейкозных клеток, которые нам удалось провести вместе с Ольгой Халле-Панненко.

Пассивная иммунотерапия, при которой используют антитела против опухолевых агентов, по-моему, еще не привлекла к себе достаточного внимания исследователей. Ее изучение не вышло за рамки эксперимента, в котором Мотта сумел получить антитела, очень активные против опухолевых антигенов и пассивные к нормальным антигенам раковых клеток (последние исполь-

зовались для иммунизации доноров при получении антител).

Основное внимание исследователей и врачей сосредоточено на активной иммунотерапии.

В области неспецифического вмешательства в иммунные реакции большинство исследователей продолжают работать с БЦЖ, самым эффективным адьювантом: определяют параметры ее противоопухолевой эффективности, анализируют механизм ее действия, готовят экстракты из мембран бактерий и сравнивают их активность в зависимости от способа экстрагирования. Некоторые исследователи обратились к другим адьювантам, в частности коринебактериям, бруцеллам и полинуклеотидам.

В области специфической иммунотерапии преследуются прежде всего две цели. Первая состоит в том, чтобы заставить раковые клетки стать более иммуногенными, т. е. способными вызвать более интенсивные иммунные реакции. Для этого некоторые исследователи обрабатывают клетки ферментами, которые протравливают поверхность клеток и тем самым высвобождают антигены. Другие заражают клетки вирусами или обрабатывают их химическими веществами, изменяющими соотношения между нормальными и опухолевыми антигенами. Наконец, третьи скрещивают эти клетки с клетками других видов для усиления их иммуногенности.

Вторая цель состоит в том, чтобы выделить и очистить опухолевые антигены. Однако эти растворимые антигены могут одинаково успешно как стимулировать лимфоциты в нужном направлении, так и блокировать зоны их распознавания; это делает их индифферентными к живым опухолевым клеткам, которые они призваны разрушить. Кроме того, они способны образовывать с антителами комплексы, блокирующие иммунные реакции (см. гл. 7).

Расширяются клинические испытания активной иммунотерапии, связанные с изучением эффективности различных адьювантов и целесообразности их сочетания с модифицированными или неизмененными опухолевыми клетками или с очищенными опухолевыми антигенами.

На животных и человеке разрабатываются тесты, позволяющие выяснить, как влияет на иммунный профиль лечение, направленное на усиление или восстановление иммунитета у больных, которые его практически

лишились. Тесты касаются как общих реакций, так и специфических ответов на опухолевые антигены.

На человеке (в клинике) и на животных (экспериментально) изучаются различные стратегические комбинации упомянутых средств, в частности химиотерапии и иммунотерапии, после хирургического удаления или местного уничтожения различных опухолей в результате облучения. Проводятся многочисленные испытания, в том числе последовательное применение химиотерапии и иммунотерапии при солидных опухолях после их местного лечения. Некоторые исследователи изучают также перспективы применения иммунотерапии перед облучением или хирургической операцией.

С появлением возможности дополнительного лечения, преследующего ликвидацию невидимых, клинически себя не проявляющих остатков удаленной или разрушенной при первичном воздействии злокачественной опухоли, начались исследования, связанные с выявлением таких «субклинических» очагов опухолевого роста. Хорошо известно, что, чем раньше начато лечение, тем лучше результат. Не удивительно, что указанный поиск распространяется на изыскание методов распознавания злокачественных опухолей в доклинической стадии в целом.

Поиск меток (маркеров) для выявления опухолевых клеток проводится в различных направлениях. Одни ученые исследуют иммунологические тесты, пытаясь обнаружить либо противоопухолевые антитела, либо опухолевые антигены (растворимые в сыворотке; самым чувствительным из них является, как уже упоминалось, так называемый канцеро-эмбриональный антиген), либо комплексы антиген — антитело. Другие используют биологические метки, например выявление молекул, выделенных опухолью в кровь (к их числу относятся полиамины, ганглиозиды, гликопротеины, ферменты, лизоцим и т. д.). В ряде исследований изучается появление гормонов, образующихся вне желез внутренней секреции (таких, как кальцитонин и простагландины). Однако большинство исследований, если они положительны, свидетельствует о наличии значительного числа опухолевых клеток, хотя сама опухоль еще не выявлена. Поэтому чувствительность такого рода тестов необходимо повысить.

Общим для всех лечебных средств и методов является

удаление опухоли или разрушение ее клеток. Иммуно-терапия привлекает тем, что заставляет осуществлять этот процесс сам организм. В последнее время появились оригинальные направления исследований, в корне отличные от проводимых ранее. Так, в крови больных, чей костный мозг был разрушен некоторыми противоопухолевыми препаратами, ученые обнаружили вещества, препятствующие делению как опухолевых, так и нормальных клеток; в тканях, имеющих в своем составе много дифференцированных клеток, найдены вещества, способные дифференцировать клетки путем интегрирования с генами, определяющими транскрипцию; такие простые вещества, как диметилсульфоксид, используемый для сохранения клеток при низких температурах, и N-метилацетамид, способны стимулировать восстановление нормальной дифференцировки недифференцированных раковых клеток.

Эти результаты вряд ли покажутся удивительными, если вспомнить исследования тератомы, эмбриональной опухоли, ведущей свое происхождение от мышей определенной окраски, обладающих ферментом типа «а». При пересадке таких клеток в самой ранней стадии развития эмбрионам мышей другой окраски, обладающим ферментом типа «б», 10—30% животных, развившихся из этих эмбрионов, имели одну или несколько мозаичных тканей, состоящих одновременно из клеток хозяина и клеток трансплантата (опухолевых клеток). Следовательно, эмбриональные раковые опухоли способны дифференцироваться в разные ткани, в том числе нормальные. В таких случаях процесс канцерогенеза является обратимым.

Некоторые исследователи скрещивают нормальные и раковые клетки и получают клетки, содержащие информацию от обоих типов, в том числе о «нормальности», т. е. подчинении законам гомеостаза. Другие исследователи пошли еще дальше: они осуществляют передачу ДНК и даже генов от бактериальной клетки или вируса другой клетке: пересадка генов возможна у одноклеточных организмов. Не за горами день, когда ученые попытаются пересадить опухолевым клеткам гены, кодирующие нормальное поведение.

Не исключено, что некоторые случаи рецидива рака представляют собой не результат размножения отдельных клеток, оставшихся в организме после лечения,

а вследствие повторной индукции опухоли тем же канцерогенным агентом, который вызвал первичную опухоль и который остался в организме. Вот почему представляет интерес изучение агентов, препятствующих пролиферации вирусов, в частности интерферона. Грессер изучает некоторые вещества, индуцирующие в организме производство интерферона (полинуклеотиды), и агенты, угнетающие обратную транскриптазу (рифампицин и конденсированные минеральные ионы Жасмена).

В настоящее время на мышах — носителях спонтанного вирусного лейкоза изучается гипотеза, согласно которой достаточно длительная иммунотерапия может служить иммунной профилактикой рака, повторно индуцированного оставшимся канцерогенным агентом. Химиотерапия, которая, вероятно, способствует разрушению почти всех клеток до такой степени, что заболевание не передается путем пересадки, вызывает лишь временную ремиссию, за которой следует рецидив. Иммунотерапия же приводит к полному выздоровлению значительного числа животных. Предположение о том, что иммунотерапия является своеобразной иммунопрофилактикой нового вида лейкоза, вызываемого одним и тем же вирусом, не лишено оснований.

Здесь мы подошли к проблеме профилактики, которая должна строиться лишь на научной основе.

ВЫСШАЯ ЦЕЛЬ

Исследования в области профилактики ведутся в двух направлениях: предохранение человека от агентов и факторов канцерогенеза и разработка методов вакцинации. Обнаружением этих агентов и факторов, а также изучением механизма их действия занимаются эпидемиологи и экспериментаторы.

Эпидемиологи сопоставляют частоту различных локализаций рака со всеми экологическими и конституциональными параметрами, которые они в состоянии охватить, хотя, как известно, не всегда могут в них разобраться. Если они подозревают, что канцерогенным является какой-либо фактор или агент или их совместное действие, они обращаются к экспериментаторам. Последние проводят опыты, позволяющие на основе исследования данного агента или фактора в чистом виде подтвердить подозрение и выявить роль каждого из них. В слу-

чае необходимости изучают комбинации различных факторов и агентов для определения возможной роли других факторов. Экспериментальные заключения придают эпидемиологическим исследованиям бóльшую точность.

В настоящее время среди физических и химических канцерогенов окружающей среды эпидемиологи особое внимание уделяют хлорированной воде некоторых городов, которая помимо производных хлора содержит асбест. (Это канцерогенное вещество мы, кстати, вдыхаем в наших домах в беспокоящих количествах вместе с пылью от электрической изоляции.) Асбест в значительном количестве входит в состав некоторых порошков, которыми мы припудриваем грудных детей и раны больных. Изучается также возможная канцерогенность кофе и чая, алкалоид которых — кофеин — является мутагенным агентом; молока коров, поедающих некоторые виды папоротников; противозачаточных средств, которые, как подозревают, оказывают канцерогенное воздействие на шейку матки; различных лекарств...

Экспериментально доказано, что: выхлопные газы автомобилей вызывают рак легкого у хомяков; никотин, даже в самых незначительных дозах, усиливает канцерогенность дыма; кофеин усиливает канцерогенное действие ультрафиолетовых лучей; тальк вызывает опухоли у крыс и мышей; аллопуриноль — лекарство, которое ревматологи выписывают против подагры, — усиливает действие канцерогенных веществ на мочевой пузырь.

После такого перечисления позволительно спросить: что не является канцерогеном?

Должен признаться, что если мне не составит труда назвать на память 100 канцерогенных веществ нашей внутренней и внешней среды, согласно определению, данному Клодом Бернаром, то я практически не смогу назвать и 100 из 500 000 химических веществ, производимых промышленностью, о которых можно было бы с уверенностью сказать, что сегодня они исключены из поля зрения даже не столь подозрительных эпидемиологов.

Следовательно, первоочередной задачей представляется совершенствование методов и средств систематического обнаружения канцерогенных веществ. Однако мы ни по каким соображениям не в состоянии вводить крысам, или скормливать им, или же заставлять их вдыхать все подозрительные вещества. К тому же этого явно недостаточно; продолжительность жизни этих животных,

их химические особенности, превращения, которым подвергаются вещества в их организме, отличаются от человека. В тех случаях, когда «обвиняемые» вещества являются канцерогенными как для крыс, так и для человека (например, хлорвинил), они вызывают к себе повышенный интерес. Но и в тех случаях, когда они являются канцерогенными для одних видов и не вызывают рака у других, подозрение с них не снимается.

По мнению сотрудника нашего института Масиейра-Козло, наиболее достоверным и доступным методом представляется исследование трансформации эукариотных клеток в культуре. Однако исследуемые этим методом вещества не подвергаются изменениям, каким они подвергались бы в организме, и даже самые первоклассные лаборатории быстро перенасыщаются культурами тканей.

Тогда ученые переключили внимание на более рентабельные, правда менее достоверные, исследования: речь идет об изучении мутагенности. Мутация заключается в резком изменении компоновки или состава генов; изменение это становится наследуемым и передается из поколения в поколение. «Хорошие» мутагенные вещества одновременно и «хорошие» канцерогены, и наоборот. Поэтому, учитывая, что генетический риск для человека, животных, растений, и микробов становится столь же значительным, как и риск злокачественных опухолей, связь этих двух проблем вполне обоснованна и одним выстрелом можно попытаться убить двух зайцев. К сожалению, при таком гибридном исследовании опыты проводятся на организмах, которые находятся еще дальше от человека, чем грызуны, используемые для изучения экспериментального канцерогенеза. Классическим объектом определения мутагенности служит плодовая мушка, дрозофила, чей геном менее чувствителен к химическим воздействиям на ДНК, чем геном человека; в организме дрозофилы предположительно мутагенные вещества претерпевают и другие изменения.

Сейчас наряду с усиленной работой на уже существующих моделях ученые заняты созданием и новых моделей. Так, Заджела ведет исследования на дрожжах, Ам — на бактериях, которые он заставляет размножаться в присутствии возможных канцерогенов после перестройки их молекул под воздействием экстрактов печени (при этом он исходит из того, что печень оказывает наибольшее модифицирующее влияние на химические

и другие вещества в организме). Исследователи мечтают об экспериментах по мутациям клеток человека, таких, например, которые интенсивно размножаются в нормальном состоянии. Задумываются над проблемами популяционной генетики в применении к человеку, над развитием систем переноса генов в культурах клеток...

Разумеется, онкологи не возражают против связи своих исследований с работой генетиков, однако они разграничивают мутагенный и канцерогенный эффекты. Когда онколог канцерогенными веществами вызывает опухоли у некоторых пасленовых культур, произрастающих на острове Тобаго, то это справедливая месть¹; когда он изучает соматические мутации некоторых генов, например генов пигментации, он вынужден отметить, к сожалению, что эти два явления касаются не только различных генов, но и различных клеток-мишеней. Тем не менее совместные исследования генетиков и онкологов способствуют дальнейшим исследованиям факторов дозы, времени и «допустимого риска».

Исследователи химического канцерогенеза работают с теми веществами, о которых я упоминал выше; они прослеживают их путь и путь их производных, что позволяет судить о возможном распределении этих веществ в организме человека или их экологических носителей².

Знание природы ферментов, активирующих или инактивирующих эти вещества,— один из возможных путей профилактики. Современные ученые умеют индуцировать ферментативную активность с помощью некоторых распространенных химических веществ, таких, как барбитураты. Можно надеяться на выявление лиц с высоким риском развития рака, в частности, методом определения концентрации в некоторых клетках крови гидроксилазы ароматических углеводов. Этот фермент определяет чувствительность к некоторым канцерогенным углеводам, основным вредным агентам табачного дыма.

Мы уже останавливались на роли восстановления ДНК в устойчивости к облучению и к некоторым химиотерапевтическим средствам и упоминали об иссле-

¹ Речь идет о табаке, который вызывает опухоли у человека.— *Прим. перев.*

² Смысл заключается в том, что канцерогены накапливаются в окружающей среде (например, в траве, которую поедают коровы, а человек получает эти канцерогены с молоком).— *Прим. ред.*

дованиях, направленных на противодействие этому явлению. Возможно, торможение восстановления ДНК под влиянием канцерогенных веществ усиливает трансформацию клеток. Исследователи должны научиться реставрировать ДНК. Для этого у них имеется отличная модель в виде пигментной ксеродермы — кожного заболевания человека, которое часто после воздействия ультрафиолетовых солнечных лучей переходит в злокачественную опухоль. Это объясняется тем, что больные, страдающие пигментной ксеродермой, имеют врожденную недостаточность клеточной системы восстановления ДНК.

Вот мы и перешли к радиационному канцерогенезу, которым я пожертвовал в пользу химического канцерогенеза. Последний в наши дни исследуется больше, чем радиация. Этот перевес объясняется тем, что онкологи выдвигают все более веские обвинения в адрес химической среды, которую практически нельзя контролировать в мирное время, тогда как уровень радиации в окружающей среде может выйти из-под контроля лишь во время войны (при условии применения ядерного оружия). Следует, кстати, отметить близость (если не общность) фундаментальных проблем радиационного и химического канцерогенеза, в частности, в том, что касается связи канцерогенеза и мутагенности и влияния на восстановление ДНК.

Трудно с достаточной степенью ясности определить, что же в канцерогенезе относится к радиации, а что к химическим агентам или к вирусам. Латарже и Дюплан обнаружили вирусы у мышей, заболевших лейкозом в результате облучения, причем эти же вирусы способны вызвать лейкоз у необлученных животных той же линии.

Не те же ли вирусы обнаружены недавно в опухолях некоторых рыб? Частота опухолей возрастает по мере дальнейшего загрязнения отходами химического производства рек, в которых водятся эти рыбы. Думаю, что такая мысль придется по душе Хюбнеру, которого я цитировал в гл. 6 и который предполагает, что все злокачественные опухоли, будь то вызванные радиацией или химическими агентами, в конечном итоге индуцируются вирусами, этими «двойными агентами» (по Джей А. Леви). Вот почему исследователи вирусного канцерогенеза не сдают позиций специалистам в области окружающей человека физической и химической среды.

Зная из предыдущих исследований, что трансформа-

ция клеток вирусами ДНК типа SV-40 сопровождается включением этого материала в один или несколько участков ДНК клетки, ученые изучают механизмы этого включения. Для этого они подвергают ДНК действию излучения или химических канцерогенов, которые повышают частоту таких превращений. По мнению Монье, повреждения ДНК клеток этими агентами подготавливают место для включения ДНК-вируса.

Глава 4 была посвящена РНК-вирусам. Среди многочисленных вопросов наиболее изученные относятся к механизмам превращения и размножения вирусов, а также к участию ДНК, образованной на матрице вирусной РНК обратной транскриптазой, ответственной за трансформацию, производство вирусов и фермента.

Перед специалистами стоят две проблемы, причем решение одной могло бы значительно облегчить решение другой.

Первая проблема заключается в выявлении РНК-вируса типа С в клетках опухолей, что стало возможным благодаря активации и индукции его размножения. Активация осуществляется следующим образом:

- пересадкой исследуемых клеток реципиентам, находящимся в состоянии иммунодепрессии;

- исследованием в момент активного размножения клеток, как это делали с лимфоцитами;

- заражением исследуемых клеток ДНК-вирусом, например аденовирусом или вирусом из семейства вирусов герпеса. Вирус простого герпеса, по-видимому, причастен к развитию рака шейки матки. Недавно доказано, что он вызывает рак у хомяков.

Вторая проблема касается поисков и изучения вирусов, вызывающих рак у человека. Продолжаются эпидемиологические исследования вируса Эпштейна — Барра для выяснения его роли в этиологии лимфомы Беркитта (в Африке), рака глотки (в Китае), а также связи этого вируса с данными заболеваниями в указанных районах и инфекционным мононуклеозом — доброкачественным заболеванием жителей средней полосы. По наблюдениям на животных некоторые вирусы, вызывающие лейкозы, в определенных условиях могут вызывать простую (гемолитическую) анемию. В процессе канцерогенеза, возникающего под влиянием определенного канцерогенного воздействия, иногда решающую роль играют коканцерогенные вещества, но это зависит от

генетически обусловленной сопротивляемости организма. Известно, что у мышей устойчивость к вирусу рака молочной железы связана с геном, ответственным за трансплантационную совместимость.

Вирусов, подозреваемых в том, что они вызывают или могут вызвать рак у человека, немало, но их трудно выявить, поскольку нельзя доказать их роль, иначе как методом культивирования или переноса другим видом. А мы знаем, что вирусы могут быть сапрофитами у одного вида и вызвать рак у другого. Так, аденовирусы человека, по всей вероятности, не оказывающие канцерогенного действия на самого человека, способны вызвать рак у хомяков.

Что касается РНК-вирусов, ответственных за развитие лейкозов, сарком и рака молочной железы у животных, то их тоже можно причислить к возможным возбудителям злокачественных опухолей у человека. Среди последних данных заслуживают интереса следующие: а) у людей, больных раком молочной железы, обнаружены активные антитела против вирусных частиц, выделенных из культуры клеток этого рака, и против частиц вируса рака молочной железы мыши; б) во многих типах клеток рака у человека обнаружена обратная транскриптаза; в) в клетках опухоли обнаружена РНК, обладающая теми же признаками, что и РНК вирусов типа С; г) найдено совпадение свойств РНК, выделенной из клеток различных злокачественных опухолей человека, и ДНК клеток опухолей у животных, вызванных РНК-вирусами; отмечено частичное сходство между ДНК лейкозных клеток человека и РНК канцерогенных вирусов у животных.

Логичным продолжением работ, посвященных канцерогенным вирусам, является поиск препаратов антивирусного действия (таких, как интерферон, вырабатываемый некоторыми клетками) и множества химических веществ — как синтетических, так и экстрагированных из биообъектов. На мой взгляд, таких работ явно недостаточно. Желательно научиться воздействовать на эндогенные РНК-вирусы, поскольку некоторые вещества, например, рифампицин и конденсированные минеральные ионы, тормозят, как было показано выше, действие обратной транскриптазы. Джей А. Леви недавно удалось открыть в сыворотке фактор, нейтрализующий эти вирусы.

Занимаясь выделением и очисткой вирусов, ученые преследуют цель создать противораковую вакцину. Об этом же мечтают исследователи, работающие над возможными возбудителями рака у человека: их вдохновляет вакцинация кур против вируса болезни Марека, которая позволила ликвидировать это заболевание на некоторых птицефермах. Вирус болезни Марека напоминает вирус Эпштейна—Барр, а сама болезнь напоминает лимфому Беркитта. Вряд ли нужно говорить о том, насколько заманчивы для врачей перспективы вакцинации с помощью вируса Эпштейна — Барр населения с высоким риском заболевания опухолью Беркитта в Африке и раком глотки в Китае.

Экспериментаторы надеются также установить возможность профилактической вакцинации людей с высоким риском заболевания с помощью клеток, несущих опухолевые антигены, иммуногенность которых может быть усилена одним из упомянутых выше средств или с помощью экстрагированных и очищенных опухолевых антигенов. Однако экспериментальные данные далеко не всегда применимы к человеку, ибо известно, что все антигены опухолей, вызванные одним вирусом, почти аналогичны; в то же время в случае химически индуцированных опухолей каждая опухоль имеет свой специфический антиген. Сотрудница нашей лаборатории Мари-Клэр Мартин получила результаты, широко варьирующие в зависимости от метода очистки антигена.

Опыты по иммунопрофилактике рака с помощью неспецифических адъювантов значительно продвинулись вперед. В частности, в нашей лаборатории получены многочисленные экспериментальные результаты с БЦЖ. Как показали данные, у детей, вакцинированных БЦЖ, частота лейкозов вдвое меньше, чем у невакцинированных.

Этот обзор научных поисков, каким бы поверхностным он ни был, хотелось бы закончить выражением надежды на «нечаянное и неожиданное открытие», которое, например, Шарлотта Френд считает наиболее вероятным.

ИССЛЕДОВАТЕЛИ

Кто же проводит и должен проводить исследования? Несмотря на шутку Башелара: «Медицина слишком трудна для врачей», не вызывает сомнения, что клиницисты,

желающие идти дальше обычного лечения, способны эффективно работать в области онкологии и, в частности, заниматься клиническими исследованиями. Некоторые из них параллельно ведут клинические испытания на больных и эксперименты на животных, применяя в клинике результаты экспериментов и проверяя в эксперименте данные клиники. Однако интересы экспериментального поиска требуют также участия биологов, химиков, физиков и математиков. Было время, когда онкологические исследования, проводимые врачами, противопоставлялись исследованиям ученых, не имеющих непосредственного отношения к медицинской практике. Такое разграничение, в прошлом достаточно явное, сейчас устарело, и оба направления слились. Однажды я сравнил врачей с марафонцами, стремящимися к конкретной цели, а ученых-фундаменталистов с атлетами, тренирующимися на лесных тропах ради одного удовольствия. Кое-кто был склонен противопоставлять прагматиков, для которых единственным критерием достоверности является реализация идеи, рационалистам, которые считают, что положение необязательно может быть достоверным, если оно полезно, но оно полезно, если достоверно. Я счастлив, что сегодня и те и другие принимают участие в конкретных работах, чаще всего запланированных авторитетными учеными и комитетами по медицинским исследованиям, которые во всех странах руководят развитием проблемы. Более того, я полагаю, что проблемные исследования не оставляют достаточно времени и средств для свободной «творческой фантазии» Алэна.

ЭПИЛОГ

Есть люди, которые видят существующие вещи и спрашивают, почему они есть. Я мечтаю о тех вещах, которых не существует, и спрашиваю: а почему их нет?

Бернард Шоу

ТЕМ, КТО ЧИТАЛ ЭТУ КНИГУ, ПРИНИМАЯ ЕЕ ТАКОЙ, КАКАЯ ОНА ЕСТЬ

Моя книга адресована всем, кого непосредственно или отдаленно волнует проблема рака — подлинной чумы нашего века. Я пытался привлечь внимание читателя к проблемам, которые рак ставит перед нами и которые тесным образом связаны с внутренними процессами жизни, факторами окружающей среды, нашим поведением. Мне хотелось показать, чем располагают наука и медицина сейчас и каковы надежды больных на исцеление.

Моя цель — дать возможность биологам и врачам, экологам и социологам, больным и их семьям глубже понять суть явления «рак» и тем самым способствовать их усилиям спасти людей от этого страшного бича.

ТЕМ, КТО БУДЕТ РАЗОЧАРОВАН

Возможно, кое-кто упрекнет меня в том, что я не сделал попытки вывести из «клеточной организации» основы новой социологической теории. Я остерегался подобного обобщения, ибо с недоверием отношусь к экстраполяциям одной модели на другую методами последовательных аналогий и упрощений.

Меня всегда пугают застывшие суждения. Наши определения должны вновь и вновь пересматриваться, а это неизбежно ведет к перестройке общих теорий на основе временных, зыбких результатов. Немыслимо успокоить страхи современного мира, опираясь на данные только одной какой-либо науки.

Быть может, я подсознательно избегал сказать что-нибудь новое, когда показывал, что социальная система, основанная на угнетении, система, которая узаконила разделение труда, распределение функций, кооперацию

и координацию, может потерпеть неудачи, ведущие к самым тяжелым последствиям. Даже когда такая система обладает средствами выявить и уничтожить своих противников, последние могут все же уцелеть и создать беспорядки. Факторы, возбуждающие депрессию, увеличиваются с такой же быстротой, с какой человек разрушает природу в процессе своего развития. Вместе с тем нельзя не признать, что такое явление всегда имеет место, даже в самых «естественных» условиях. Это такая же нормальная функция, как и те, что обеспечивают деятельность организации, без которой индивид не мог бы выжить.

ТЕМ, БЕЗ КОГО МЫ БЕССИЛЬНЫ

Я написал эту книгу с единственной целью — всеми силами участвовать в борьбе против рака, потому что думаю и хочу убедить всех: настал час, когда можно и нужно начать кампанию по искоренению этой пагубной болезни.

Победа обозрима, борьба на исходе, она не продлится дольше четверти века. По мнению компетентных футурологов, 70% больных раком будут излечимы к 2000 году.

Однако, если войны ведут военные, если бой против рака должны вести онкологи, лишь политики могут дать армиям материальные и людские ресурсы, необходимые для победы.

ФРАНЦИЯ ПРОТИВ РАКА?

Бюджет на научные исследования во Франции упал с 2,2% от общего национального дохода в 1967 г. до 1,7% в 1976 г. И, хотя эти средства позволяют вести некоторые исследования в области рака, они не дают возможности участвовать в окончательном наступлении на болезнь так, как это понимают наши американские коллеги ¹.

В то время как США в 1976 г. выделили 743 млн. долл. на научные исследования в области онкологии, а в 1977 г. ассигновали 820 млн. (не считая 400 млн. долл. на лечение больных), Франция вложила в развитие онкологии лишь 50—80 млн. франков. Однако затраты на лечение

¹ Особенности развития онкологической науки в СССР отмечены в послесловии.— *Прим. ред.*

одного больного в обеих странах одинаковы. Чтобы сравняться с Соединенными Штатами, Франции потребуется 800 млн. франков для научных исследований. Мы жертвуем будущим, экономя в настоящем.

Что мешает выделить 800 млн. франков для борьбы против рака, если ежегодно 5 млрд. франков «тают» в спирту и столько же улетучивается с табачным дымом? Наш бюджет достигает 200 млрд. франков, а рак обходится стране ежегодно в 30 млрд., которые можно было бы сэкономить, согласись правительство предоставить на исследования требуемую сумму. Кстати, она соответствует ежегодным прямым и косвенным налогам, которые вносят в казну излеченные от рака французы.

Что можно было бы сказать о войне, если бы на ее нужды тратилось в 15 раз меньше, чем необходимо? Одно: невзирая на доблесть солдат, поражение было бы неизбежно.

Нам кажется нелогичной и непонятной позиция министерства финансов, которое определяет нищенский по сравнению с жизненно требуемым бюджет, на онкологические исследования вопреки желаниям налогоплательщиков. Ну чем не превосходная тема для референдума: «Считаете ли вы разумным выделить 800 млн. франков в год на интенсивные исследования против рака?»

Когда мы обращаемся к добровольной помощи французов, а мы делали это неоднократно через многочисленные общественные противораковые организации, то эту помощь нельзя рассматривать как простую благотворительность. Она весьма существенна.

Но, хотя общественные организации и обеспечивают научные лаборатории средствами, которые можно использовать с большей гибкостью, чем того требует министерство финансов, и это позволяет приступить к оперативной разработке неотложных тем, эти средства все же не могут заменить государственных ассигнований. После тяжелой борьбы, которую мне пришлось вести в течение четырех месяцев с госпожой Симоной Вейль (министром, курировавшим научные исследования в медицине), президент Франции согласился на проведение координированной программы «Онкогенез и фармакология рака», на которую было отпущено... 2 млн. франков в год.

Такое положение нуждается в пересмотре, а для этого требуемая сумма должна быть умножена на фактор, соответствующий научному потенциалу страны. Необходи-

мо привлечь компетентных людей, чтобы страна могла участвовать в решающем наступлении на рак. Эти люди есть. Они имеют должную квалификацию и готовы ринуться в бой. Но число свободных ставок в университетах и научно-исследовательских лабораториях Национального центра научных исследований и Национального института здоровья и медицинских исследований недостаточно. Руководителям лабораторий приходится вести постоянную и часто бесплодную борьбу, чтобы получить ставку, которая позволила бы молодому способному исследователю заняться наукой и «вступить в бой».

ЕВРОПА ПРОТИВ РАКА

Для того чтобы выполнить свою миссию, Франция, которая занимает весомые позиции в науке, должна вместе с другими странами Европейского экономического сообщества (ЕЭС) развивать деятельность «Европейского союза против рака». Начало было положено созданием «Европейской организации по исследованию и лечению рака». Эта организация, основанная в 1962 г. по инициативе специалистов крупнейших институтов и онкологических центров стран ЕЭС и Швейцарии, является одновременно научной и медицинской организацией; она включает в себя более 100 клиник и институтов, находящихся на переднем крае современной онкологии. Однако до сих пор ее бюджет почти полностью обеспечивается Национальным институтом рака США. Это унижительно и неприемлемо. Финансовая ответственность за деятельность европейской организации, которая подтвердила свою эффективность, должна падать на страны Европы.

Разумеется, эта организация работает в тесном контакте с Национальным институтом рака США и аналогичными организациями стран Восточной Европы. Но она должна иметь возможность сохранить свой суверенитет ¹.

¹ В 1973 г. странами — членами СЭВ подписано соглашение, в соответствии с которым ведутся совместные исследования по комплексной проблеме «Злокачественные новообразования». В настоящее время эта работа проводится в рамках постоянной комиссии СЭВ по сотрудничеству в области здравоохранения. — *Прим. перев.*

БЕСЕДА С ПРЕЗИДЕНТОМ

Мне вспоминается, как в 1961 г. генерал де Голль спросил меня: «Существует ли такой вид исследований рака, который было бы целесообразно вести в мировом масштабе?» Он хотел обратиться к руководителям великих держав с предложением выделить 0,5% военного бюджета на создание Всемирного института борьбы с раком.

Я вкратце рассказал ему об эпидемиологии рака, подчеркнув важность широких сравнительных исследований частоты различных опухолей в зависимости от географического положения страны, обычаев населения, расовой принадлежности и окружающей среды.

Тогда он задал следующий вопрос: «Отмечается ли во Франции особая частота некоторых видов рака?» Я ответил, что в нашей стране очень распространен рак пищевода, и показал президенту распределение этого вида болезни по географическим зонам, совпадающим с зонами высокого потребления спиртных напитков. На это де Голль заметил, что здесь мы, вероятно, и впредь сохраним за собой «пальму первенства», и добавил, что знания причин болезни недостаточно для ее предупреждения. «Может быть, эффективнее и дешевле сосредоточить наши научные усилия на поиске вакцины?»

Я лишь высказал ему мое убеждение, что мы сумеем вылечить три четверти больных раком, прежде чем снизим на одну четверть заболеваемость, принимая профилактические меры против известных и вновь устанавливаемых факторов канцерогенеза. Сегодня 400 тысяч французов живут благодаря проведенному лечению. «Они действительно исцелились?» — спросил меня президент.

А можно ли когда-нибудь исцелиться от удивительного заболевания, которое зовется жизнью?

Адаптация — приспособление организма к среде, в которой он живет, и ее изменениям.

Аденовирус — ДНК-содержащий вирус. Название свое получил вследствие обнаружения в культуре ткани миндалин и аденоидной ткани (аденоиды и железы). У человека он может вызвать воспалительные заболевания верхних дыхательных путей (ОРЗ) и глаз, ангины и доброкачественные заболевания лимфатических узлов брюшной полости.

Аденокарцинома — рак, исходящий из клеток эпителия желез.

Аденома — доброкачественная опухоль желез.

Адриамицин — противоопухолевый лекарственный препарат, получаемый из грибов.

Адьювант — агент, усиливающий иммунные реакции.

AKR — специально выведенная чистая линия мышей, характеризующаяся высокой частотой спонтанных злокачественных заболеваний крови (лейкозов).

Активированные макрофаги — клетки, способные к фагоцитозу, которые подверглись некоторым воздействиям, активирующим их функции.

Актиномицин — противоопухолевый лекарственный препарат, получаемый из лучистых грибов.

Алкалоиды — совокупность органических веществ, экстрагируемых из растений и содержащих азот в своей молекуле; обладают физиологической, фармакологической и токсикологической активностью. Среди них: кофеин, морфий, никотин, кинин, стрихнин и др., а также два вещества, используемые в химиотерапии рака: винбластин и винкристин.

Алкилирующие вещества — вещества, обладающие высокой реактивностью по отношению к высокомолекулярным веществам, в частности к молекулам РНК, ДНК и белков. Используются в химиотерапии рака.

Альфа-фетопrotein — белок, встречающийся в сыворотке крови человеческого плода и появляющийся в крови взрослых людей — больных некоторыми опухолями.

Аминокислоты — мономерные компоненты белков, содержащие азот. Двадцать разнообразных аминокислот обеспечивают все проявления жизни.

Амины — органические азотистые основания, производные аммиака, играющие важную роль в биосинтезе аминокислот, белков,

алкалоидов и др. Различают вторичные амины, т. е. амины, синтезируемые из предшественников (нитратов и нитритов).

Амфетамин — амин, стимулирующий центральную нервную систему.

Анаплазия — утрата клетками опухоли формы и функций исходных клеток.

Анафилаксия — одно из проявлений гуморального иммунитета. Явление, описанное Портье и Рише в 1902 г.

Андрогены — мужские половые гормоны.

Анилин — циклический амин, экстрагируемый из угля и используемый в промышленности красителей. Некоторые производные анилина используются в качестве противоболевых средств.

Антагонисты биосинтеза — противоопухолевые препараты, химическая структура которых довольно близка к природным химическим веществам, необходимым для биосинтетических процессов клетки, но которые достаточно отличны по строению от естественных биомолекул, чтобы нарушить биосинтез (остановить или извратить его).

Антиген — вещество, вызывающее иммунные реакции в организме, для которого оно является чужеродным.

Антиген австралийский — антиген вирусов формы В или «сывороточного» гепатита.

Антиген канцеро-(или карцино-)эмбриональный — вещество с характерными антигенными свойствами, которые обнаруживают иммунологическими методами. Встречается в тканях различных опухолей и тканях эмбрионов.

Антиген трансплантационный — антиген, определяющий индивидуальную специфичность организма. Трансплантационные антигены вызывают иммунные реакции отторжения при пересадке органов и тканей.

Антигены опухолевые — антигены, выявляемые только на поверхности или внутри клеток опухолей.

Антигормоны — вещества, тормозящие действия гормонов и используемые для лечения некоторых форм злокачественных опухолей.

Антикодон — группа из трех нуклеотидов тРНК, которая комплементарно соединяется с кодоном мРНК. Комплекс обеспечивает правильное включение аминокислоты в полипептидную цепь при биосинтезе белка в рибосоме.

Антимитотический — противоопухолевый препарат, оказывающий специфическое торможение митотической фазы цикла деления клетки.

Антитело — молекула, производимая животными, в частности их плазмócитами, в ответ на воздействие антигена. Различают цитотоксическое антитело, т. е. антитело, фиксирующее на клетках губительный для них комплемент.

Аспарагиназа — фермент, выделяемый из разных микроорганизмов и разрушающий аминокислоту аспарагин. Используется в химиотерапии злокачественных опухолей.

Аутоиммунизация — иммунизация организма к собственным антигенам.

Аутоиммунные реакции — иммунные реакции, внешне направленные против собственных клеток организма.

Аутосомные хромосомы — все хромосомы, кроме половых. У человека 44 аутосомы.

Ацетилхолин — химический медиатор, освобождаемый на концах некоторых нервных окончаний и передающий нервное возбуждение определенным клеткам.

Барбитураты — совокупность лекарств, производных барбитуровой кислоты.

Бактерии — одноклеточные микроорганизмы.

Бактериофаги — вирусы бактерий.

Бензол — моноциклический углеводород, полученный из угольных смол.

Бензпирен — канцерогенный полициклический углеводород.

Бетатрон — магнитный ускоритель электронов. Используется для лучевой терапии.

Биомасса — совокупность живых существ.

Биопсия — взятие участка ткани для микроскопического исследования.

Биосинтез — образование органических веществ живыми системами, органеллами или организмами. Обеспечивается специфическими для живых существ катализаторами, называемыми ферментами.

Биосфера — среда, в которой физические и химические условия обеспечивают возникновение и существование жизни.

Биоценоз — общность животных и растительных организмов, населяющих определенную среду.

Бромдезоксипуридин — производное пиримидинового основания, аналог урацила, содержащий бром.

БЦЖ — бацилла бычьего туберкулеза, открытая Кальметтом и Гереном.

Вирион — инфекционная вирусная частица со всеми элементами, присущими вирусу.

Вироген — по Хьюберу, совокупность генов провируса, кодирующих образование вируса.

Вирус — агент, видимый только в электронном микроскопе. Стоит из генетического материала в виде нуклеиновых кислот и белков. По содержанию нуклеиновых кислот различают ДНК- и РНК-вирусы. Для своего воспроизводства вирусы должны использовать различные органеллы клеток. Серологическими и электронно-микроскопическими методами выявлены три типа оболочек вирусов, в соответствии с которыми различают три типа вирусов: А, В, С.

Гематосаркома — злокачественное заболевание крови и/или кровеносных органов.

Ген — единица генетического материала, контролирующая процесс синтеза определенного белка, специфической функции или структуры, которые могут быть изменены путем мутаций.

Ген-регулятор — ген, функцией которого является контроль за деятельностью структурных генов.

Генетика — наука, изучающая нормальную или патологическую наследственность.

Геном — генетический материал клетки.

Генотип — совокупность всех генов организма как действующих, так и репрессированных.

Гепатома — опухоль печени.

Герпес простой — инфекционное заболевание кожи и слизистых оболочек, вызываемое вирусом группы герпес, в которую также входят вирусы ветряной оспы, цитомегалии и др.

Гиперчувствительность замедленного типа — иммунная реакция, проявляющаяся у сенсibilизированных организмов только через 24—72 ч после контакта с антигеном. Ее связывают с клеточным иммунитетом. Передается от одного индивида другому только с лимфоцитами.

Гиперчувствительность немедленного типа — иммунная реакция, появляющаяся сразу после контакта антигена с сенсibilизированным к нему организмом и связанная с циркулирующими антителами. Ее обычно отождествляют с гуморальным иммунитетом. Может быть передана от одного индивида другому с сывороткой крови.

Гипоталамус — область головного мозга, расположенная рядом с гипофизом. Гипоталамус является, в частности, центром координации деятельности симпатической нервной системы.

Гипофиз — эндокринная железа, расположенная на нижней поверхности головного мозга. Имеет заднюю долю нервного происхождения, переднюю и промежуточную доли. Гипофиз секретирует большую часть гормонов, называемых стимулинами, которые активируют секрецию и пролиферацию клеток других эндокринных желез. Секреция стимулинов регулируется содержанием в крови гормонов, производство которых они активируют: низкое содержание в крови этих гормонов повышает секрецию стимулинов, а высокое — понижает.

Гистиоцит — развитая форма моноцитов, проникших в ткани из крови.

Гистиоцитомы — доброкачественная опухоль из клеток соединительной ткани (фибробластов). Название условное и неправильное, так как гистиоцитомы не состоят из гистиоцитов.

Гистосовместимость — сходство (чаще всего относительное) трансплантационных антигенов донора и реципиента.

Гликокаликс — слой гликозаминогликанов (мукополисахаридов), покрывающий поверхность клеток.

Гомеостаз — сохранение постоянства внутренней среды организма, обеспечиваемое совокупностью механизмов внутренней автоматической регуляции.

Гонадотропины — гормоны, продуцируемые гипофизом. Стимулируют функции половых желез.

Горизонтальная передача — передача агента (например, вируса), ответственного за определенное заболевание, от индивида к индивиду. Противопоставляется вертикальной передаче от родителей к детям.

Деблокирующий фактор — фактор, обнаруживаемый в сыворотке крови после удаления опухоли и иммунной стимуляции. Нейтрализует действие блокирующего фактора.

Делеция — отсутствие в некоторых раковых клетках отдельных частей или некоторых функций хромосом (X) или других органелл, функций или компонентов клетки, присутствующих в соответствующих нормальных клетках.

Дерепрессия — снятие репрессии гена.

Дизиготные — близнецы, происходящие из двух разных яйцеклеток и имеющие разную генетическую конституцию.

Динитрохлорбензен (ДНХБ) — химическое вещество, с которым человеческий организм в природе не встречается и к которому он не сенсибилизирован. Поэтому ДНХБ является так называемым первичным антигеном.

Дифференцировка — превращение эмбрионального элемента, не осуществляющего никакой определенной функции, в элемент, специализированный для определенной функции.

Зигота — результат слияния яйцеклетки и сперматозоида (оплодотворенное яйцо).

Иммунитет — в широком смысле свойство некоторых организмов не заболеть в присутствии агентов, обычно вызывающих болезнь. В узком и обычном смысле — способность высокоорганизованных организмов распознавать и разрушать клетки и вещества, отличающиеся от них своим строением.

Иммунитет адаптивный (переносимый) — форма иммунной защиты, которую можно передать от одного организма другому лишь посредством переноса лимфоцитов. Адаптивной иммунотерапией называется лечение в виде введения больному иммунных лимфоцитов или трансплантации тканей, производящих лимфоциты, или трансплантации костного мозга.

Иммунный механизм — совокупность клеток и молекул, участвующих в реакциях иммунитета.

Иммунология — наука, изучающая иммунитет.

Иммунопрофилактика рака — предупреждение развития злокачественных опухолей путем стимуляции иммунных реакций.

Иммунорезистентность — состояние нечувствительности некоторых клеток к иммунным реакциям.

Иммуносупрессоры — агенты и факторы, снижающие или устраняющие иммунные ответы.

Иммунотерапия — метод лечения рака путем вмешательства в иммунные реакции.

Иммунотерапия активная — метод лечения рака путем стимуляции иммунных реакций больных.

Иммунотерапия адаптивная — метод лечения рака путем введения больным лимфоцитов или костного мозга.

Иммунотерапия пассивная — метод лечения злокачественных заболеваний путем введения больному антител, направленных против антигенов его опухолевых клеток.

In vitro — эксперименты, проводимые в лабораторных условиях вне живого организма.

In vivo — эксперименты, проводимые на живом организме.

Кальцитонин (или тиреокальцитонин) — гормон, вырабатываемый некоторыми клетками щитовидной железы и играющий роль в регуляции обмена кальция и фосфора.

Канцерогенный — агент, вызывающий рак (злокачественные опухоли).

Канцеролитики — агенты физической, химической или биологической природы, способные разрушать клетки злокачественных опухолей.

Канцерология (или онкология) — наука о происхождении, развитии, распознавании и лечении злокачественных опухолей.

Канцеростатики — агенты физической, химической или биологической природы, тормозящие деление клеток злокачественных опухолей.

Карцинома (рак) — злокачественная опухоль, исходящая из клеток эпителия.

Катализаторы — физические, химические или биологические агенты, ускоряющие химическую реакцию, не входя в состав получаемых в процессе реакции химических веществ. Ферменты — биологические катализаторы.

Кахексия — крайнее истощение.

К-клетки — клетки неизвестной природы (В-лимфоциты или мало дифференцированные моноциты), способные разрушить клетки-носители антител без помощи комплемента.

Клетки стволовые — нормальные недифференцированные или мало дифференцированные клетки, которые при размножении дают другие стволовые клетки и/или более дифференцированные клетки.

Клеточный цикл — совокупность фаз (интерфаза и митоз), составляющий процесс удвоения клетки. В интерфазе клеточного цикла выделяют следующие периоды:

G_1 — постмитотический, пресинтетический период;

S — период синтеза ДНК;

G_2 — постсинтетический, премитотический период;

Фаза митоза состоит из: профазы, метафазы, анафазы и телофазы.

Символом G_0 обозначают клетку, находящуюся вне клеточного цикла.

Клон — совокупность клеток, происходящих из одной материнской клетки и обладающих всеми ее характерными свойствами.

Кодон — последовательность трех нуклеотидов в молекуле мРНК, обеспечивающая включение одной аминокислоты в белковую молекулу.

Конканавалин — белок, экстрагированный из конских бобов; выборочно стимулирует Т-лимфоциты.

Кортизон — гормон, вырабатываемый надпочечниками. Принадлежит к классу стероидов.

Кофеин — алкалоид, содержащийся в кофе и чае. Стимулирует нервные клетки. Обладает мутагенными свойствами.

Ксерография — рентгенографический метод, при котором вместо обычной фотопленки используется алюминиевая пластинка, покрытая ионизированным слоем селена. Имеет ряд преимуществ по сравнению с обычной рентгенографией молочной железы.

Ксеродерма пигментная — наследственное заболевание кожи, которое под влиянием ультрафиолетовых лучей солнца может быть источником развития множественных очагов рака кожи. Заболевание может быть связано с дефицитом репараз — ферментов восстановления ДНК.

Лактаза — фермент, расщепляющий молочный сахар или лактозу на два простых сахара: галактозу и глюкозу.

Лейкоз — злокачественное заболевание клеток костного мозга, продуцирующих клетки крови.

Лейкоз острый лимфоидный — вид лейкоза, который развивается в результате злокачественной пролиферации клеток — предшественников лимфоцитов с потерей ими способности к дифференцировке.

Лейкоз хронический лимфоидный — вид лейкоза, который разви-

вается в результате пролиферации клеток — предшественников лимфоцитов и приводит к накоплению этих клеток в крови.

Лейкоз острый миелоидный — вид лейкоза, который развивается в результате злокачественной пролиферации клеток — предшественников сегментоядерных лейкоцитов с потерей ими способности к дифференцировке.

Лейкоз хронический миелоидный — вид лейкоза, который развивается в результате пролиферации клеток — предшественников сегментоядерных лейкоцитов без потери дифференцировки.

Лейкоциты сегментоядерные — разновидность белых клеток крови, образованных костным мозгом и выполняющих различные функции, в частности фагоцитоз. В зависимости от химических свойств некоторых органелл цитоплазмы различают: нейтрофильные, эозинофильные и базофильные сегментоядерные лейкоциты.

Лизосома — органелла цитоплазмы клеток, содержащая ферменты, способные разрушать молекулы и фрагменты тканей или клеток.

Лимфоциты — клетки крови, образующиеся в костном мозге из стволовых клеток. Имеются В-лимфоциты, дифференцированные для производства антител при иммунитете немедленного типа, и Т-лимфоциты, дифференцированные в вилочковой железе в клетки, ответственные за иммунитет замедленного типа.

Линейный ускоритель — аппарат высоких энергий, придающий ускорение частицам атома. Используется для лучевой терапии опухолей.

Линия чистая — искусственно выводимая группа животных в результате повторного скрещивания между братьями и сестрами. Животные, родившиеся примерно после 60 поколений, за некоторыми исключениями, так же похожи между собой, как идентичные близнецы.

Макрофаг — клетка, обладающая способностью к фагоцитозу, т. е. «проглатыванию» частиц или клеток. Свободные макрофаги происходят из моноцитов крови.

Меланома — опухоль пигментных клеток кожи.

Меркаптопурин — синтетический препарат, используемый при химиотерапии рака.

Метаболизм — обмен веществ в организме.

Метазоа — многоклеточные организмы, клетки которых дифференцируются, образуя ткани, и группируются в функциональные системы — органы.

Метастаз — вторичная опухоль, появляющаяся в результате миграции клеток первичной опухоли из органа, где она появилась, в другой орган.

Метатрексат (аметоптерин) — синтетический препарат, используемый в химиотерапии рака.

Метилхолантрен — канцерогенный углеводород.

Миелома — опухоль, исходящая из плазмочитов. Чаще всего характеризуется увеличением содержания антител в жидкостях организма, так как плазмочиты имеют прямое отношение к производству антител.

Микроцитотоксичность — тест на лимфоцитотоксичность, проводимый с минимальным количеством клеток.

Миксовирусы — группа РНК-вирусов, имеющих оболочку. К ним относят вирусы, вызывающие у человека грипп, свинку, корь,

Митоген — вещество, которое превращает клетки в состоянии G_0 в клетки, способные делиться и становиться похожими на иммунобласты.

Митоз — фаза клеточного цикла, соответствующая морфологическим явлениям деления материнской клетки на две дочерние.

Митохондрия — органелла цитоплазмы клетки, играющая роль в дыхательной и энергетической функциях клетки. Митохондрии содержат ДНК, роль которой неизвестна.

Моноцит — разновидность белых клеток крови, способных осуществлять функции макрофага.

Мутагены — факторы и агенты, вызывающие мутацию.

Мутация — изменение свойств, связанных со структурой гена и передаваемых потомству клеток. Изменение наследуется, если мутация у человека происходит в яйцеклетках или сперматозоидах.

Мутон — генетическая единица, определяемая участком генома, которая может быть изменена в процессе мутации.

Нитрозамин — производное N-нитрозированных аминов. Их образование осуществляется при действии нитритов на соответствующие амины.

Норадреналин — гормон мозгового вещества надпочечников.

Нуклеиновые кислоты — полимеры нуклеотидов. Различают дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), углеводом которой является дезоксирибоза, и рибонуклеиновую кислоту (РНК), углеводом которой является рибоза. ДНК и РНК (первая всегда, вторая иногда) — составные части генов. Молекулы ДНК имеют двухнитчатую нуклеотидную цепь, называемую двойной спиралью. Известны следующие разновидности РНК:

транспортная, или тРНК, обеспечивающая перенос аминокислоты к месту белкового синтеза в строгом соответствии с программой, заложенной в ДНК (специфичность синтезированных белков определяется последовательностью аминокислот в полипептидной цепи; синтез белков осуществляется в рибосомах клетки);

матричная, или мРНК, переносящая информацию от ДНК и служащая матрицей в рибосомах для синтеза белка;

РНК-полимераза — фермент, катализирующий биосинтез РНК на матрице ДНК;

РНК 70 S — РНК больших размеров, характерная для РНК-вирусов с канцерогенными свойствами.

Нуклеозиды — структуры, состоящие из азотистого основания и углевода и являющиеся составной частью нуклеотида нуклеиновой кислоты. Углевод представлен дезоксирибозой в ДНК и рибозой в РНК. Основаниями являются: аденин, гуанин, цитозин и тимин в ДНК, три первых и урацил — в РНК.

Нуклеотиды — структуры, содержащие помимо азотистого основания и сахара (которые образуют нуклеозиды) фосфорную кислоту. Являются составными частями нуклеиновых кислот.

Онкорнавирус — название группы канцерогенных вирусов, содержащих РНК.

Оперон — генетическая единица, состоящая из ряда соседних структурных генов и действующая согласованно под контролем ген-оператора и репрессора.

Опухоли доброкачественные — опухоли, не вызывающие гибель их носителей. Отличаются от злокачественных различными свойствами, которые описаны в специальной литературе.

Опухоли солидные — опухоли с преимущественно местным ростом в первом этапе их развития. Исходят из клеток органов.

Органелла — структурная единица клетки.

Папавирус — группа ДНК-вирусов, вызывающих различные опухоли: вирус папилломы существует у многочисленных видов, включая человека (вирус бородавок); вирус полиомы мышей; вирус обезьян SV-40 вызывает опухоли у новорожденных хомяков и трансформацию клеток человека в культуре ткани.

Паранеоплазия — совокупность симптомов, наблюдаемых у онкологических больных и косвенно указывающих на наличие опухоли в организме.

Пиримидиновые основания — азотсодержащие гетероциклические вещества, входящие в состав нуклеиновых кислот.

Плазмида — органелла, расположенная в цитоплазме бактерий и содержащая ДНК.

Плазмоциты — клетки, появляющиеся при дифференцировке В-лимфоцитов, которые обладают органеллами для производства, хранения и выделения антител в жидкости организма.

Плацентарная хорионэпителиома — злокачественная опухоль, исходящая из ворсинок плаценты.

Полиамины — биологические вещества, уровень которых в организме может меняться в процессе пролиферации и разрушения клеток.

Полимеры — высокомолекулярные вещества, состоящие из мономеров.

Полип — доброкачественная опухоль, развивающаяся в слизистых оболочках.

Полипептиды — полимеры аминокислот.

Полипоз прямой кишки — семейная болезнь, проявляющаяся более или менее многочисленными появлениями полипов, которые могут трансформироваться в рак.

Преднизон — разновидность гормонов из группы кортизона.

Прогестероны — женские половые гормоны, важнейшая функция которых — поддержание беременности. Продуцируются яичниками, а во время беременности плацентой, в значительно меньших количествах различными эндокринными железами, надпочечниками и даже тестисами.

Простагландины — вещества, впервые выделенные из простаты, но образуемые в действительности во многих других тканях и органах и обладающие большим разнообразием биологических свойств.

Протеины — белки, полимеры аминокислот. Это вещества, которые с рядом других веществ и чаще в комбинации с сахарами несут специфичность функции и структуры, в частности определяют особенности тканей, функциональную совокупность органов и индивидов.

Пуриновые основания — азотсодержащие гетероциклические вещества, входящие в состав нуклеиновых кислот.

Раувольфия — растение, распространенное в Индии и Индонезии. Содержит, особенно в своих корнях, алкалоиды (резерпин),

используемые как гипотензивные и седативные лекарственные средства.

Резистентность — явление, характеризующееся отсутствием чувствительности клетки к лучевой терапии (радиорезистентность), химиотерапии (химиорезистентность) или иммунотерапии (иммунорезистентность). Различают первичную резистентность, которая проявляется с первого контакта клетки и терапевтического агента, и вторичную резистентность, которая проявляется в ходе эволюции злокачественных опухолей.

Рекомбинация генетическая — явление, объясняющее появление у потомства черт, которые не существовали ни у одного из родителей.

Репликация — самовосстановление ДНК, ведущее к образованию молекул, идентичных первоначальной.

Ретинобластома — рак сетчатки, часто наследственный.

Саркома — злокачественная опухоль соединительной ткани.

Саркоматоген — агент, вызывающий саркому.

Семейный рак — одновременное и последовательное поражение злокачественными опухолями членов одной семьи.

Сумка Фабрициуса — орган, встречающийся только у птиц и располагающийся около клоаки. Как и вилочковая железа, состоит из двух типов клеток. Одни клетки — эпителиальные, вероятно, являются носителями информации, которую передают второму типу клеток, принадлежащих к лимфоцитарному ряду и исходящих из костного мозга. Передача информации превращает лимфоидные клетки в В-лимфоциты.

Сцинтиграфия — метод, позволяющий видеть орган или ткань путем выявления в них радиоактивного изотопа, введенного в организм и концентрирующегося в исследуемых органах и тканях.

Телеомия — мнимая целесообразность биологической адаптации, происходящая вследствие эффективного действия естественного отбора.

Тератома — опухоль из остатков эмбриональных тканей.

Термография — метод измерения теплового излучения организма.

Тимозин — гормон, выделенный из вилочковой железы, который, как полагают, играет важную роль в дифференцировке лимфоцитов вилочковой железы.

Тимус (вилочковая железа) — орган иммунного механизма. Главная функция тимуса состоит в дифференцировке некоторых лимфоцитов в Т-лимфоциты.

Толерантность (иммунологическая) — отсутствие специфического иммунного ответа на определенный антиген, вызванное или достигнутое контактом организма с этим антигеном в определенных условиях.

Трансдукция — перенос бактериальных генов из одной бактерии в другую вирусами бактерии или бактериофагами.

Транскрипция — процесс синтеза РНК на матрице ДНК.

Трансформация — процесс превращения канцерогенами нормальной клетки в опухолевую. Возникшие при этом изменения могут быть переданы от нее дочерним клеткам.

Триплет — сборка трех из четырех оснований, содержащихся в молекуле ДНК, для кодирования включения определенной аминокислоты.

Триптофан — незаменимая для человека и животных аминокислота.

Трисомия-21 — состояние, характеризующееся наличием дополнительной хромосомы в 21-й паре (связана с болезнью Дауна).

Туберкулин — белковое вещество, экстрагируемое из бацилл туберкулеза и определяющее специфические иммунные реакции, которые выявляются во время этой болезни (в частности, с помощью реакций Пирке и Манту).

Фагоцитоз — процесс поглощения твердых и полутвердых частиц некоторыми клетками (макрофагами и сегментоядерными лейкоцитами) крови.

Фактор, активирующий макрофаги (МАФ), — вещество типа лимфокинов, выделяемое Т-лимфоцитами. Удерживает макрофаги в зоне развития иммунной реакции.

Фенотип — совокупность признаков индивида; одни из них определены генотипом, другие — влиянием среды.

Фибробласты — один из видов стволовых клеток соединительной ткани.

Фиброма — доброкачественная опухоль, состоящая из клеток — потомков фибробластов.

Филогенез — развитие видов.

Фосфатазы — ферменты, участвующие в метаболизме производных фосфорной кислоты. Существует несколько типов фосфатаз: щелочная, повышение активности которой в сыворотке крови может сопровождать некоторые заболевания костей или печени; кислая, повышение активности которой в сыворотке крови может быть признаком рака предстательной железы.

Фторурацил — синтетический противоопухолевый лекарственный препарат.

Циклотрон — ускоритель частиц.

Цистеин — аминокислота, содержащая серу и входящая в состав белков.

Цистрон — генетическая единица (называемая структурным геном), ответственная за одну функцию, т. е. за синтез одной полипептидной цепи молекулы белка.

Экология — наука, изучающая живые организмы во взаимодействии с естественной средой их развития и обитания.

Экосоциология — наука, изучающая живые организмы во взаимодействии с естественной средой их развития и обитания и во взаимоотношении с другими живыми организмами, в частности внутри каждого вида.

Эмбриогенез — развитие зародыша.

Эндоскоп — аппарат, предназначенный для освещения и исследования естественных полостей, недоступных прямому осмотру.

Эндоскопия — исследование естественных полостей с помощью эндоскопа. Современные приборы позволяют осматривать бронхи, пищевод, желудок, двенадцатиперстную кишку, толстую и тонкую кишку, брюшную и плевральную полости и т. д.

Эпидемиология — наука, изучающая частоту и географическое распространение болезней.

Эргастоплазма — органелла клеточной цитоплазмы, содержащая мембраны или «эндоплазматический ретикулум», покрытый

рибосомами (последние производят белки, которые скапливаются в вакуолях, образуемых мембраной).

Эстрогены — группа женских половых гормонов, продуцируемых яичниками у женщин и надпочечниками у обоих полов. Используются при лечении рака предстательной железы, в некоторых случаях рака молочной железы.

Эхинодермы — иглокожие, род морских животных, основными представителями которых являются морские ежи и звезды.

Яба-вирус — вирус обезьян из группы поксвирусов. Крупный ДНК-вирус. Вызывает доброкачественные опухоли (доброкачественные плазмоцитомы и гистиоцитомы).

- Bagshave K. O. Medical oncology, Blackwell, Lnd., 1975.
- Becker F. F., ed. Cancer. 1. A comprehensive Treatise. Etiology: chemical and physical carcinogenesis, Plenum Press, N. Y., 1975.
- Becker F. F., ed. Cancer. 2. A comprehensive treatise. Etiology: viral carcinogenesis, Plenum Press, N. Y., 1975.
- Becker F. F., ed. Cancer. 3. A comprehensive treatise. Biology of tumors: cellular biology and growth, Plenum Press, N. Y., 1975.
- Becker F. F., ed. Cancer. 4. A comprehensive treatise. Biology of tumors: surfaces, immunology and comparative pathology, Plenum Press, N. Y., 1975.
- Beers R. F., Carmichael Tilghman R. and Bassett E. G., eds. The role of immunological factors in viral and oncogenetic processes, The Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore, 1974.
- Berkaloff A., Bourguet J., Favart P., Guinebault M. Biologie et physiologie cellulaires, 4-e ed., Hermann édit., Paris, 1973.
- Bostrom R., Larsson T., Ljungstedt, eds., Skandia international symposia: health control in detection of cancer, Symposium sept. 23—25, 1975.
- Brien P. Le vivant, éd. Univ. Bruxelles, Bruxelles, 1974.
- Bucalossi P., Veronesi U., eds. Oncologia clinica, 3 vol., Casa Editrice Ambrosiana, Milan, 1973.
- Burnet F. M. Immunological surveillance, Pergamon Press, Oxford, 1970.
- Calvin H. Chemical evolution, molecular evolution towards the origins of the living systems on the earth and elsewhere, Oxford Univ. Press, N. Y., 1969.
- Comptes rendus des journées médicales sur les problèmes psychologiques en rapport avec le cancer, Institut J. Paoli—Calmette, Marseille, 1975.
- Comptes rendus du XI-e Congrès international sur le cancer, Florence, U. I. C. C., Genève, 1974.
- Comptes rendus du I-r Congrès de la société de médecine interne cancérologique, *Europ. J. Cancer* (numéro spécial), (1975), (1976).
- Crowell R. L., Friedman H., Prier J. E., eds. Tumor virus infections and immunity, Univ. Park Press, Baltimore, 1976.
- Crowther J. C. Science in modern society, The Cresset Press, Lnd., 1967.
- Curtis H. The viruses. The natural history press, Garden City, N. Y., 1965,

- De Solia D. J., Little science, big science, Columbia Univ. Press, N. Y., 1963.
- End results in cancer, Report № 4, U. S. Dept. of Health, Education and Welfare, Bethesda, 1972.
- Enquête permanente cancer: survie à long terme, I. N. S. E. R. M., édit., Paris, 1976.
- Environment and cancer, Williams and Wilkins, Baltimore, 1972.
- Fraumenti J. F. Persons at high risk of cancer, Acad. Press, N. Y., 1975.
- Genetic concepts and neoplasia, Williams and Wilkins, Baltimore, 1970.
- Gilpin R. La science et l'état en France, Gallimard, Paris, 1970.
- Gottlieb A. A., Plescia O. J., Bishop D. H. L. Fundamental aspects of neoplasia, Springer Verl., Heidelberg, 1975.
- Gross L., ed. Oncogenic viruses, Pergamon Press, N. Y., 1961.
- Grundmann E., ed. Special topics in carcinogenesis, Springer Verl., Heidelberg—N. Y., 1974.
- Зюсс Р., Кинцель В., Скрибнер Дж. Рак: эксперименты и гипотезы, Пер. с англ., М.: Мир, 1977.
- Holland J. F., Frei E. III. Cancer medicine, Lea and Febiger, Philadelphia, 1974.
- Institut Gustave Roussy. Carcinologie, Éditions médicales Flammarion, Paris, 1962.
- Jacob F. La logique du vivant, Gallimard, Paris, 1970.
- Karcher K. H., ed. Krebs Behandlung als interdisziplinäre Aufgabe, Springer Verl., Heidelberg — N. Y., 1975.
- Kenyon D. H., Steinman G. Biochemical predestination, McGraw-Hill N. Y., 1969.
- Kolber A., ed. Tumor virus-host cell interaction, Plenum Press, N. Y., 1975.
- Koller P. C., The role of chromosomes in cancer biology, Springer Verl., Heidelberg — N. Y., 1972.
- Lamy M., de Grouchy J. L'homme et l'hérédité. Introduction à la génétique humaine d'aujourd'hui, Hachette, Paris, 1967.
- Lévy J. A. Endogenous C-type viruses: double agents in natural life processes, *Biomedicine*, 24, 89 (1976).
- Luria S. E. La vie, expérience inachevée, Armand Colin, Paris, 1975.
- Lwoff A. L'ordre biologique, Laffont, Paris, 1969.
- MacGrady P. The savage cell, Basic Books Inc. Publ., N. Y., 1964.
- Mathé G. Le cancer, Hachette, Paris, 1967.
- Матэ Ж. Активная иммунотерапия рака, иммунопрофилактика и иммунореабилитация. М.: Медицина, 1977.
- Mathé G. Le temps d'y penser, 1 vol., Stock, Paris, 1974.
- Mathé C., Mathé G. La santé est-elle au-dessus de nos moyens? 1 vol., Plon, Paris, 1970.
- Mathé G., Cattani A. Cancérologie (à l'usage du praticien et de l'étudiant), 1 vol., Expansion scientifique française, Paris, 1976.
- Mathé G., Kenys Y. La chimiothérapie des cancers (leucémies, hémato-sarcomes et tumeurs solides), 3-e éd., Expansion scientifique française, Paris, 1976.
- Monod J., Le hasard et la nécessité, Seuil, Paris, 1970.
- Mortalité par cancer en France, année 1969, Paris, 1976, I. N. S. E. R. M. édit.
- Mortalité par cancer en France, année 1970, Paris, 1976, I. N. S. E. R. M. édit.

- Nossal G. J. V. Medical science and human goals, Edward Arnold, Lnd., 1975.
- Pollution de l'environnement et risques cancérigènes, Insert Symposia, Séries 52, Paris, 1976, I. N. S. E. R. M. édit.
- Problèmes psychologiques en rapport avec le cancer, Institut J. Paoli-Calmette, Marseille, 1975.
- Proceedings of the annual meetings of the American association for cancer research, 1974, 1975, 1976, Williams and Wilkins, Baltimore.
- Proceedings of the Annual meetings of the American society of clinical oncology, 1974, 1975, 1976, Williams and Wilkins, Baltimore.
- Schapiro G., Dreyfus J.-C. Pathologie moléculaire, Masson, Paris, 1975.
- Smith A. Psychosocial aspects of cancer patient care. A self-instructional text, McGraw-Hill eds., 1975.
- Smith A. A comprehensive approach to rehabilitation of the cancer patient. A self-instructional text. McGraw-Hill eds., 1975.
- Symington T., Carter R. L., eds. Scientific foundations of oncology, W. Heinemann Med. Books, Lnd., 1976.
- Talal N., ed. Autoimmunity, Acad. Press, N. Y., 1977.
- Tozer E. The thinking man's guide to quitting cigarettes, 1971, USA.
- Tubiana M., Dutreix J., Dutreix A., Jacquet P. Bases physiques de la radiothérapie et de la radiobiologie, Masson, Paris, 1963.
- Walford R. L. The immunologic theory of aging, Williams and Wilkins, Baltimore, 1969.
- Уотсон Дж. Двойная спираль. Пер. с англ., М.: Мир, 1969.
- Watson J. D. Biologie moléculaire du gène, Ediscience, Paris, 1968.
- Weisburger J. N., Weisburger E. K. Chemicals as causes of cancer, Chemical and Engineering News, N. Y., 1966.
- Weiss L., ed. Fundamental aspects of metastasis, North Holland, Amsterdam, 1976.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Абелев Г. И. Еще один шаг к разгадке тайн рака. Наука и жизнь, № 1 (1971).
- Агеенко А. И., Шубин Б. М. Заразен ли рак? М.: Медицина, 1976.
- Глемзер Б. Человек против рака. М.: Мир, 1972.
- Груntenко Е. В. Иммуитет: «за» и «против». М.: 1976.
- Демидов В. П. Организация онкологической службы в СССР в X пятилетке. Вопросы онкологии, № 8 (1976).
- Казанский В. И. Предохраняйте себя от рака. М.: Медицина, 1976.
- Лаборд С. Рак. М.: Атомиздат, 1979.
- Лоогна Г., Рятяп В. Рак. Таллин, 1974.
- Парнес В. П. В поисках вируса рака. М.: Медицина, 1974.
- Петров Р. В. Беседы о новой иммунологии. М.: Молодая гвардия, 1976.
- Серебров А. И. Профилактика рака. М.: Медицина, 1975.
- Уилсон Д. Тело и антитело. М.: Мир, 1974.
- Чаклин А. В. Наступление на рак продолжается. М.: Медицина, 1975.
- Чаклин А. В. Проблема века: Онкология: поиски и решения. М.: Знание, 1976.
- Шубин Б. М., Грицман Ю. Я. Легенды и правда о раке. М.: Знание, 1978.

В предисловии к своей книге «Досье рака» Жорж Матэ просит читателя извинить его за элементарность изложения и упрощение проблем. Как мог убедиться читатель, это не совсем так. Книга очень глубокая по мысли, достаточно сложна, и для ее понимания требуется известная биологическая подготовка, правда не выходящая далеко за пределы программы современной средней школы. Но школьные программы быстро забываются, а сведения, еще вчера казавшиеся недоступными широкому читателю, постепенно становятся очевидными. Поэтому тот, кто, открывая эту книгу, ожидал легкого, занимательного чтения, быть может, в чем-то и разочаруется. Но вспомним, что ее автор не популяризатор науки, не журналист, поверхностно ознакомившийся с проблемой, а крупный ученый, для которого многие сведения кажутся простыми, общеизвестные истины сомнительными и грань между известным всем и известным только ему и его многолетним сотрудникам — не очень четкой. Жорж Матэ — один из самых глубоких и знающих онкологов мира. Одновременно он и один из наиболее увлеченных специалистов, рассматривающих биологические явления сквозь призму собственных взглядов, своей мечты о победе над раком, своего опыта. Отсюда известная противоречивость его суждений, добросовестные заблуждения и неизбежная для погруженного в свое дело ученого ограниченность суждений.

Жорж Матэ — директор Института онкологии и иммуногенетики в Вильжюифе, недалеко от Парижа. Одновременно он руководит подготовкой онкологов в Парижском университете. Возглавляемый им институт специализирован на лечении больных так называемыми

системными злокачественными заболеваниями: это лимфогранулематоз, лейкозы, саркомы.

Ж. Матэ принадлежат разработка основных схем химиотерапии злокачественных системных заболеваний и концепция активной иммунотерапии опухолей. Кроме того, он крупнейший терапевт, специалист в области нарушений иммунной защиты организма и болезней крови, работающий в тех разделах онкологии, где именно эти формы патологических состояний имеют решающее значение. Но это далеко не вся онкология, а только небольшая, хотя и необычайно важная и необыкновенно интересная в познавательном плане ее часть. Видимо, этим объясняется отношение автора к вопросам активного выявления больных злокачественными опухолями, хирургического лечения, не говоря уже о взглядах на этиологию и патогенез злокачественных опухолей. В его чрезвычайно насыщенной и интересной книге не разделены понятия рака и системных заболеваний. Матэ всюду применяет термин «рак», как бы забывая, что рак — понятие собирательное, объединяющее около 200 разных болезней с фактически единственным общим признаком: безудержным размножением клеток, вышедших из-под контролирующего их рост и размножение влияния целостного организма.

Как известно, закономерности, выявленные в эксперименте на животных и в клинике системных злокачественных заболеваний, нельзя просто переносить в систему взглядов онколога широкого профиля, ежедневно имеющего дело с больными раком желудка, пищевода, молочной железы и многих других органов. Каждое из этих заболеваний своеобразно и разнообразно в своих клинических проявлениях и, возможно, в происхождении. В качестве примера сошлемся на рак молочной железы. Казалось бы, это одна болезнь, или, как говорят врачи, единая нозологическая форма. Между тем множество данных свидетельствует о том, что рак молочной железы представлен в клинике разнообразием форм, существенно различающихся как течением болезни, так и прогнозом.

Этот пример показывает, сколь трудны суждения в онкологии, как сложно найти общие закономерности возникновения и развития злокачественных опухолей, если одна болезнь, одна только форма рака так разнообразна, что ее можно считать группой болезней. Еще

сложнее переносить закономерности, выявленные «в пробирке», в опытах на специально выращенных линиях мышей, в клинику. Сказанное прямо относится к тому вопросу, которому Матэ уделяет в своей книге особое внимание — иммунологии опухолей. На многих страницах приводятся доказательства и гипотезы, факты и рассуждения, имеющие целью утвердить интегрирующее значение иммунологической концепции канцерогенеза.

В свое время Зюсс, Кинцель и Скрибнер в книге «Рак: эксперименты и гипотезы» (М.: «Мир», 1977) отмечали, что если раньше экспериментальная онкология развивалась на основе достижений общей биологии, то теперь она стала моделью для выяснения многих общепаразитических закономерностей. Наиболее ярко это проявилось в развитии экспериментальной иммунологии. Клетки опухоли в культуре ткани и искусственно вызванные злокачественные опухоли у животных явились отличным объектом для выяснения тончайших деталей иммунных реакций.

Иммунология, которая прежде строилась на довольно простых и доступных пониманию истинах, со временем необыкновенно усложнилась. Поначалу дело представлялось так: в организм попадает микроб, имеющий иную, чем организм, белковую структуру. Он чужой, он антиген. В ответ на появление микроба вырабатываются антитела. При повторном попадании антигена в организм он вступает в реакцию с антителом и удаляется из организма. Но постепенно картина усложнялась. Выяснилось, что для удаления антигена нужен третий компонент — комплемент, помогающий антигену. Дальше началось выяснение деталей структуры антигена, образования антител, участия в этом необычайно сложном процессе клеток крови, вилочковой железы, селезенки, костного мозга, желез внутренней секреции. Потом ученые узнали, что, если сильно сенсibilизированному, содержащему в крови много антител животному ввести антиген под наркозом, иммунной реакции может не произойти. Значит, и центральная нервная система принимает активнейшее участие в иммунных реакциях.

Дальнейшие исследования позволили установить, что антигеном может быть не только чужеродный, но и собственный белок организма, если его структура подверглась каким-либо принципиальным изменениям. Были найдены аутоантигены и аутоантитела, образующие-

ся и реагирующие в организме практически без вмешательства извне. Были установлены антигены, зависящие от генетических свойств организма, т. е. наследственные и приобретенные. Было найдено очень много нового и важного, о чем блестяще написал в своей книге Матэ. Но до сих пор не установлен опухолевый антиген, во всяком случае, в опухолях оргáнного происхождения у человека. Правда, бесконечно появлялись сообщения о том, что такой специфический опухолевый антиген найден. Если бы это было действительно так, то стала бы реальной иммунопрофилактика и иммунотерапия опухолей, так же как осуществляется профилактика и лечение инфекционных заболеваний, где микробные антигены представляют собой объективную реальность.

В 1969 г. советский исследователь проф. В. В. Городилова опубликовала результаты 10-летних наблюдений за двумя группами больных раком молочной железы, одна из которых помимо обычного комбинированного лечения подвергалась вакцинации. Выживаемость в этой группе оказалась почти вдвое выше. Однако этот опыт более никем не был подтвержден, и у нас нет доказательств возможности специфической противоопухолевой вакцинации человека.

Даже сам Матэ в своей другой книге, написанной за два года до «Досье рака» («Активная иммунотерапия рака, иммунопрофилактика и иммунореабилитация», пер. с франц., М.: Медицина, 1977), писал: «Имеющиеся в настоящее время немногочисленные данные, касающиеся человеческих опухолей, являются чрезвычайно сложными для трактовки... Можно *предполагать* (подчеркнуто нами. — Ю. Г.), что для некоторых опухолей один или несколько антигенов уже обнаружены или рассматриваются как таковые».

Отдавая должное огромному труду, вложенному в проблему иммунологии опухолей, очень объективно и подробно изложенному в книге «Досье рака», мы хотели бы не только и не столько предупредить от избыточного оптимизма, сколько показать истинное место этой проблемы в сложнейшем конгломерате фактов и гипотез, именуемом онкологией.

Обратимся к двум другим проблемам, привлекающим большое внимание читателя в книге Ж. Матэ: к вирусологии и гормонологии опухолей. Автор очень подробно останавливается на работах Хьюбнера и исследованиях

своей лаборатории. Теория Хьюбнера в общих чертах сводится к тому, что в геноме любой клетки животного и человека содержатся вирусы в виде частиц С, которые до поры до времени ничем не вредят ни клетке, ни организму. При появлении какого-либо дополнительного канцерогенного воздействия (химические канцерогены, нарушения гомеостаза любого происхождения, физические, например лучевые факторы) вирус активизируется, что может привести к патологической мутации, нарушениям генетического аппарата. В результате происходит трансформация клетки, появляется патологический клон. Если не сработают защитные силы организма, клон становится злокачественной опухолью. Все это было бы очень убедительно, будь пребывание частиц С (вируса) в геноме любой клетки универсальным. Однако, как пишет Ж. Матэ, в клетках собаки не удается обнаружить вирусные частицы. Между тем собаки болеют злокачественными опухолями не реже людей и других млекопитающих. Хотя подчас исключение только подтверждает правило, в данном случае исключение лишает теорию универсальности, на которую она претендует, и заставляет сильно сомневаться в ее достоверности. Вероятно, не случайно после стольких лет усилий и затрат пока удалось вполне убедительно доказать роль вируса в происхождении лишь одной злокачественной опухоли человека. Мы имеем в виду роль вируса Эпштейна—Барр в развитии редко встречающейся (преимущественно в Африке) опухоли Беркитта. Для построения интегрирующей теории канцерогенеза этого маловато!

Обратимся к роли гормонов. На эту тему, так же как об иммунологии опухолей и роли вирусов в происхождении рака, написаны фолианты. Приводится огромное количество фактов, подтверждающих роль гормональных нарушений, которая для некоторых опухолей кажется несомненной. Это подтверждается и тем, что попытки коррекции гормональных нарушений нередко позволяют приостановить прогрессию опухоли и существенно улучшить состояние больных (при раке молочной железы, слизистой оболочки матки и некоторых опухолях почек). Однако в очень многих случаях введение гормонов по хорошо разработанным и широко апробированным схемам никакого заметного действия на течение болезни не оказывало. Как выяснилось, примерно треть

раков молочной железы действительно гормонально зависима, тогда как другие опухоли этого свойства не обнаруживают. Так что и это предположение не может претендовать на универсальность.

Во всех трех приведенных примерах — идет ли речь об иммунных реакциях, вирусах или гормонах — бросается в глаза общая черта: хотя имеются отдельные убедительные факты и стройные теоретические суждения, видно, что течение процессов *не всегда* одинаково и что теория справедлива только для большей (или меньшей) части наблюдений.

Именно в этом и заключается главная трудность изучения происхождения и развития злокачественных опухолей, которые, как неоднократно отмечалось, необычайно разнообразны и объединены единственным общим признаком — наличием безудержного роста. Во всем остальном опухоли очень разные и, весьма возможно, имеют разное происхождение.

Особенно заметны различия между солидными опухолями и системными злокачественными заболеваниями. При анализе работы компетентных иммунологов и вирусологов нельзя не обратить внимания на то, что большинство опытов на животных и клинических наблюдений относится не к наиболее часто встречающимся у человека злокачественным опухолям эпителиального происхождения (истинным ракам), но к злокачественным заболеваниям крови и кроветворной ткани, а также к саркомам, ведущим происхождение из соединительной ткани.

Действительно, важным аргументом в пользу иммунологической теории происхождения опухолей является то, что люди, находящиеся в состоянии искусственно вызванной иммунной депрессии (например, при пересадке органов), гораздо чаще заболевают злокачественными опухолями, чем другие люди этого же пола и возраста. При этом выясняется, что рак у них бывает редко, а рост заболеваемости идет почти исключительно за счет соединительно-тканых опухолей (сарком и системных заболеваний). Таких примеров можно привести много.

Поэтому к закономерностям, установленным Матэ и его сотрудниками в области иммунологии опухолей и составляющим значительную часть этой интересной и очень серьезной книги, следует относиться с осторожностью. Матэ возглавляет Институт онкологии и иммуно-

генетики, и это наложило определенный отпечаток на ход его суждений и трактовку фактов. Углубление в детали иммунологических механизмов, безусловно очень важное и в познавательном, общебиологическом плане крайне интересное, в известной мере мешает видеть картину иммунологической защиты в целом. Вспомним слова поэта: «Лицом к лицу — лица не увидать, большое видится на расстояньи».

Разумеется, иммунологическое мышление в онкологии очень важно, серьезно и полезно, но это не значит, что ему должны быть подчинены все остальные гипотезы и факты. Жорж Матэ, несомненно, большой ученый и врач. Поэтому, даже будучи предельно увлечен иммунологической концепцией канцерогенеза, он все же местами высказывается достаточно осторожно с хорошей дозой здорового скепсиса.

Касаясь оценки методов лечения больных злокачественными опухолями, Матэ считает оптимальной такую схему организации лечения, когда в больницах общего профиля создаются онкологические отделения, имеющие условия для осуществления лучевой и химиотерапии. Хирургические операции онкологическим больным делают общие хирурги. Подобная схема существует в США и постепенно внедряется во Франции. С нашей точки зрения, такая система лечения больных злокачественными опухолями не оптимальна. Советская онкологическая служба зародилась в виде специализированных учреждений для лечения онкологических больных и развивается именно в этом направлении, что дает весьма ощутимые положительные результаты.

Автор совершенно справедливо отмечает, что метод лечения больных более не должен зависеть от взглядов того врача, к которому они обращаются, обнаружив опухоль. Он полагает, и здесь мы полностью разделяем его точку зрения, что решение должно быть принято после обсуждения тактики лечения различными специалистами. Медицинская бригада должна состоять из терапевта-онколога (химиотерапевта), радиолога и хирурга. Решение о лечении каждого пациента принимается на консилиуме этих трех специалистов. Именно такова позиция советских медиков, закрепленная приказом министерства здравоохранения СССР. Но, высказав эту, казалось бы, бесспорную мысль, Матэ вступает в противоречие с самим собой. Утверждая, что план лечения

должны составлять и осуществлять профессионалы-онкологи как минимум трех специальностей, он тут же говорит, что все это должно происходить в недрах лечебных учреждений общего профиля — фактически только по психологическим соображениям («анонимность онкологических отделений», как пишет Матэ) и из-за удобства выбора специалистов домашними врачами.

Остановимся на этих вопросах, поскольку они имеют принципиальное значение даже не столько для врачей, сколько для пациентов и близких им людей. Круг лиц, заинтересованных в правильной организации лечения больных злокачественными опухолями, чрезвычайно широк. Если во Франции 85% онкологических больных лечатся в учреждениях общего профиля, то в Советском Союзе в общей лечебной сети лечится не более 50—60% таких больных, причем значительную их часть составляют лица, которым по возрасту, сопутствующим заболеваниям или большой распространенности процесса невозможно проводить специальное противоопухолевое лечение. По нашему мнению, лечение онкологических больных в учреждениях общего профиля — своеобразный организационный атавизм, который в принципе не должен иметь место.

Онкология, недавно выделившаяся из общей хирургии, — одна из молодых наук. Кафедры онкологии, за редким исключением, не насчитывают и 10 лет своей работы. По мере дальнейшего развития онкологии как отдельной специальности формируются такие дисциплины, как онкоурология, онкогинекология, онкопроктология и др. В крупных научно-исследовательских онкологических учреждениях эти специальности уже получили организационное оформление и успешно развиваются. Онкогинекология давно завоевала всеобщее признание. По мере строительства крупных многопрофильных онкологических диспансеров в нашей стране процесс специализации, несомненно, будет продолжаться и принесет большую пользу.

Читатель, вероятно, обратил внимание на то, что Ж. Матэ называет онкологами химиотерапевтов и лучевых терапевтов. Но вспомним, что онкология зародилась в недрах хирургии. Первыми русскими профессиональными онкологами были профессора хирургии Л. Л. Левшин, В. М. Зыков, Н. Н. Петров; П. А. Герцен. Конечно, история вопроса отнюдь не предопределяет се-

годняшнего отношения к предмету, но в данном случае историческая параллель не случайна.

Как в начале века, когда онкология только зарождалась, так и теперь хирургическая операция была и остается главным и во многих случаях единственно радикальным методом лечения больных злокачественными опухолями. При большинстве солидных опухолей, составляющих почти 90% всей заболеваемости, лучевой и лекарственный виды лечения являются важным дополнением к хирургическому лечению, но основным остается хирургический метод. Это положение разделяют даже такие убежденные сторонники необходимости применения системного лечения, как автор этой книги и советский ученый А. М. Гарин. В своей последней книге Гарин пишет: «Хирургия успешна в ранних стадиях. Хирургическими методами нельзя контролировать метастазирование. Кроме того, конечно же, нельзя назвать оптимальным решением удаление органа или калечащую операцию. Пока хирургический метод остается основным в онкологии, но заметна тенденция сокращения объемов хирургических вмешательств. Это не просто отход от радикальных к менее радикальным операциям, это замена радикальных калечащих операций более сохранными с добавлением облучения или химиотерапевтических препаратов, обеспечивающих радикальность». В конце книги он пишет: «...Будущее не за скальпелем!»

Итак, два крупных онколога — французский ученый Ж. Матэ и советский ученый А. М. Гарин — почти одновременно предрекают конец эпохи ножа и начало эпохи луча и лекарства. Конечно, крайне соблазнительно излечить рак несколькими уколами, таблеткой или курсом лучевой терапии. К сожалению, пока в огромном большинстве случаев это невозможно и в обозримом будущем вряд ли станет реальностью. Обратимся к фактам.

Лучевая терапия опухолей существует около 80 лет. За эти годы, особенно за последние 30 лет, произошло полное переоснащение отделений лучевой терапии и стали широко применяться разнообразные источники высоких энергий с программным управлением, достаточно подробно для неспециалиста описанные в этой книге. Неизмеримо увеличилось количество радиоактивных изотопов, используемых в диагностических и лечебных целях. Разнообразны способы повышения эффективности лучевой терапии, как лекарственные, так и физические,

а также методы снижения опасности облучения для здоровых тканей. И все же при всех успехах лучевая терапия как самостоятельный вид лечения злокачественных новообразований используется пока при небольшом числе вариантов опухолей. В основном ее применяют как дополнение к хирургическому вмешательству или в сочетании с химиогормонотерапией. Причина заключается в том, что, несмотря на все поистине героические усилия радиобиологов (ученых, изучающих действие излучения на биологические объекты), сущность действия лучей на опухолевую клетку еще не до конца выяснена. Как и в вопросах канцерогенеза, в радиобиологии еще не создана теория, которая объяснила бы все стороны и варианты лучевого воздействия на опухоль и организм. Мы до сих пор не избавлены от осложнений лучевой терапии и не всегда умеем преодолеть устойчивость к воздействиям излучений многих, особенно высокодифференцированных злокачественных опухолей.

Еще сложнее обстоит дело с химиотерапией. Как научное направление она существует около 40 лет. Успехи химиотерапии несомненны, особенно при лечении системных злокачественных заболеваний. Об этом ярко написал Ж. Матэ в своей книге. Что касается истинного рака, первично развивающегося местно из эпителия, то здесь хотелось бы еще раз процитировать проф. А. М. Гарина: «Медленно, очень медленно химиотерапия отодвигает на задний план хирургические методы лечения опухолей в ранних стадиях. Появление новых антибиотиков, таких, как адриамицин, блеомицин, было расценено некоторыми химиотерапевтами как заупокойный звон колоколов по отмирающей хирургии в онкологии».

Практика показала, что пока это звон самых маленьких колоколов. Лишь при очень небольших опухолях удастся получить выраженный лечебный эффект».

Следовательно, хоронить онкологическую хирургию рано. Кроме того, как показывает статистика, во всех странах хирургический метод в онкологии применяется чаще всего, а при ранних формах опухолей, имеющих преимущественно в данной стадии развития местный рост, вообще является самым эффективным. В наше время при опухолях, которые не протекают сразу по типу системного заболевания с почти одновременным возникновением множества новых очагов болезни (метастазов), хирур-

гическая операция вполне надежно излечивает до 90% больных.

Именно по этим соображениям схема организации лечения, описанная в книге Матэ, не кажется нам оптимальной. В принципе, больной злокачественной опухолью должен лечиться в профессиональном онкологическом учреждении. Несколько лет назад мы изучили ближайшие и отдаленные результаты лечения двух групп больных раком желудка. Одна группа была оперирована в городских больницах общего профиля, другая в онкологических учреждениях. Результаты впечатляющие: после лечения больных в онкологических учреждениях средняя продолжительность жизни оказалась на треть больше.

По всем высказанным соображениям, в Советском Союзе совершенно правильно взят курс на развитие специализированных многопрофильных, отлично оснащенных онкологических стационаров. Сегодня в нашей стране насчитывается свыше 250 онкологических диспансеров с радиологическими корпусами и отделениями; 3193 онкологических кабинета; специализированный коечный фонд достиг 50 000.

В аргументации Ж. Матэ, высказанной в пользу лечения больных злокачественными опухолями в больницах общего профиля, серьезное место занимает анонимность лечения, т. е. то, что больной не знает, чем занимается больница. От него скрывают истинный диагноз. Здесь затронут один из труднейших вопросов современной онкологии, имеющий огромное психологическое и морально-этическое значение. В ряде стран, например в США, сравнительно давно отказались от практики скрывать от больного истинный диагноз и даже широко используют выступления выздоровевших людей в целях противораковой пропаганды.

В нашей стране этот вопрос пока еще достаточно серьезно не обсуждался. Как правило, мы не говорим больному истинный диагноз. Все же часть больных, особенно больных-медиков, знают, что они перенесли эту тяжелую болезнь. По мнению акад. Б. В. Петровского, в тех случаях, когда больной отказывается от лечения, а стадия процесса и общее состояние самого больного дают основания надеяться на благоприятный исход, следует прямо сказать такому больному, что у него излечимая форма рака. Мы поступаем согласно этой рекомен-

дации, и год от года увеличивается число излеченных людей, знающих об истинном характере своей болезни.

В книге «Досье рака» поднят еще один из важнейших вопросов организации противораковой борьбы — активное раннее выявление больных злокачественными опухолями. И в этом вопросе отмечается некоторое расхождение взглядов автора с установками онкологической службы в нашей стране. Матэ подчеркивает малую эффективность некоторых форм профилактических осмотров, полагая, что основное внимание следует уделять так называемым группам риска. Вместе с тем он предлагает сосредоточить усилия медицинских учреждений на лечении больных, рекомендуя полностью передать проведение профилактических осмотров семейному врачу, ибо тот, как никто другой, знает о возможных генетических предрасположениях семьи (большинство членов которой он лечит или лечил), о профессиональных условиях и укладе жизни и, наконец, об окружающей семье.

Матэ критически рассматривает несколько крупных организационных экспериментов, проведенных в разных странах и показавших, что действующие там системы раннего выявления больных злокачественными опухолями эффективны только для определенных локализаций и к тому же весьма дорого стоят.

Излагая этот важный вопрос современного здравоохранения, он обходит молчанием многолетний опыт профилактической работы в СССР, где создана и уже очень давно действует стройная система активного выявления больных злокачественными опухолями. Сюда входят массовые профилактические осмотры на предприятиях, флюорографические исследования грудной клетки и молочной железы, смотровые кабинеты поликлиник, где используется цитологический анализ, осмотры на приеме у врачей в поликлиниках, диспансеризация больных хроническими заболеваниями. Перед органами здравоохранения стоит чрезвычайно трудная задача: как разыскать в огромной массе людей разного возраста заболевших, которые и сами не подозревают о своей болезни? Не будет ли это поиском иголки в стоге сена? В СССР заболеваемость составляет около 180 случаев на 100 000 человек. Следовательно, чтобы отыскать одного заболевшего, надо осмотреть свыше 550 здоровых людей. При этом осмотры должны проводиться без отрыва

от профессионального труда и без применения специальных методов, требующих больших затрат времени и особых условий. Первые годы результаты массовых профилактических осмотров были неутешительными, удалось выявить активно 4—5%, иногда 7% заболевших. Остальные обращались к врачам уже с явными симптомами болезни, что существенно ухудшало результаты лечения.

Сейчас многие онкологи и организаторы здравоохранения заняты изысканием способов совершенствования профилактических осмотров. Предлагаемые многочисленные лабораторные реакции для диагностики рака (иммунологические, биохимические) пока себя не оправдали — они оказались неспецифичными и не имеют практического значения.

Во многих городах нашей страны апробируется анкетный метод. Сущность его сводится к тому, чтобы по некоторым известным признакам и объективным показателям выделить группы людей с повышенным риском заболеть раком той или иной локализации. Эти признаки вносятся в анкету, которую размножают и раздают на крупных предприятиях. Данные анкеты обрабатывают на ЭВМ. Так выявляются лица, у которых набирается достаточно «подозрительных» признаков. При этом учитываются возраст, пол, вредные привычки и начальные симптомы болезни, на которые люди обычно не обращают внимания. Отобранные по анкетным данным лица вызываются для комплексного обследования.

Среди методов раннего выявления рака важная роль отводится обычному, но тщательно проведенному по определенной системе медицинскому осмотру. Как известно, около половины всех опухолей человека относится к разряду «визуальных», т. е. доступных для обнаружения при осмотре и ощупывании. Это опухоли кожи, молочной железы, полости рта, нижней губы, наружных половых органов, шейки матки, прямой кишки, поверхностно расположенных лимфатических узлов, щитовидной железы. Для осуществления таких осмотров женщин в поликлиниках созданы смотровые кабинеты, в которых работают прошедшие специальную подготовку фельдшера или акушерки.

Читателя, быть может, удивит, что столь ответственная функция доверяется среднему медицинскому персоналу. Однако опыт показывает, что выявляемость рака

и предраковых состояний в смотровых кабинетах значительно выше, чем в любых других подразделениях лечебно-профилактической сети. Частично это обусловлено широким использованием в смотровых кабинетах поликлиник цитологического метода исследования — простого, но очень достоверного, позволяющего поставить диагноз развивающегося рака шейки матки, когда опухоль столь мала, что не определяется на глаз.

О значении цитологического метода подробно говорит Ж. Матэ, поэтому мы не станем углубляться в детали. Важен сам прецедент. Использование метода объективной диагностики, дешевого и пригодного для массового применения, сразу резко повысило эффективность осмотров. Значит, необходимо изыскивать такие же доступные методы другого порядка. Именно этим усиленно занимаются советские медики.

Эффективна ли наша система активного выявления больных злокачественными новообразованиями? В СССР ежегодный осмотр проходит более 100 млн. человек. Число выявленных больных неуклонно растет: за последние 10—12 лет оно возросло втрое, но в целом по стране не превышает еще 10% всех заболевших. Казалось бы, коэффициент полезного действия не очень высок. Но ведь эти 10% означают десятки тысяч спасенных жизней! Достаточно сказать, например, что еще в 1974 г. в СССР на учете состояли 481 225 человек, впервые заболевших злокачественными опухолями. Примерно такая же цифра — около полумиллиона больных, зарегистрированных впервые — отмечена и в последующие годы. 10% от этого числа составляет 50 000 жизней — население целого города! Эти люди были спасены благодаря хорошо организованному и правильно проведенному профилактическим осмотрам.

Сказанное дает нам право не отказываться от принятой в нашей стране системы активного выявления больных. Напротив, ее надо всячески совершенствовать и углублять. Вероятно, надо также шире популяризировать опыт советской медицины, ибо не только в книге Жоржа Матэ «Досье рака», но и во многих других книгах, написанных крупными зарубежными онкологами, советский опыт не нашел практически никакого отражения.

Этими замечаниями далеко не исчерпаны все спорные вопросы, содержащиеся в глубокой, насыщенной и, безусловно, интересной книге «Досье рака». Мы остано-

вились только на тех ее местах, которые находятся в полном противоречии со взглядами советских медиков-онкологов на ряд научных и организационных проблем современной онкологии.

В отличие от большинства авторов популярных книг о раке Ж. Матэ не ограничивается изложением теоретических и клинических вопросов, а вводит читателя в круг своих интересов. Он не раз сетует на то, что недостаточные ассигнования на медицинскую науку, в сотни раз меньшие, чем военные расходы, серьезно сдерживают развитие онкологии во Франции. Аргументируя свои требования к руководителям страны, он приводит лишь краткие сведения о состоянии онкологии в США и совершенно не касается состояния дел в Советском Союзе. Между тем именно в СССР онкология как научная дисциплина и практическая специальность получила значительное развитие.

Событием мирового значения в онкологии стало недавно завершенное строительство в Москве превосходного комплекса научных и клинических институтов Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР, возглавляемого акад. Н. Н. Блохиным. Центр осуществляет координацию научных изысканий внутри страны и курирует многочисленные международные исследования.

В СССР сложилась стройная система ведения научных исследований и организации противораковой борьбы. Возглавляет ее Ленинградский онкологический институт, организованный 50 лет назад крупнейшим врачом и ученым Н. Н. Петровым. Каждая союзная республика имеет свой научно-исследовательский институт. В РСФСР два института: Московский онкологический институт им. П. А. Герцена и Ростовский онкологический институт.

Первый в Европе онкологический институт, носящий имя П. А. Герцена, был открыт в Москве в 1903 г. во многом благодаря значительным усилиям профессора Московского университета Л. Л. Левшина и его ближайшего помощника В. М. Зыкова, добившихся необходимых пожертвований. Великие французские ученые Мари Склодовска-Кюри и ее муж Пьер Кюри подарили институту радий, столь необходимый для лечения онкологических больных.

Уже в первые десять лет существования института

были заложены основы теоретической и клинической онкологии. В частности, изучались окислительные процессы в опухолях, была разработана методика культивирования клеток опухолей вне организма, выработаны принципиальные задачи профилактики рака, заложены основы комбинированного лечения. Деятельность института прервала первая мировая война. Институт возобновил свою работу в 1922 г., когда его директором стал проф. П. А. Герцен. Под его руководством в последующие годы проводились исключительно важные исследования как теоретического, так и практического порядка. Именно в этом старейшем советском онкологическом институте проф. Л. А. Зильбер впервые сформулировал вирусно-генетическую теорию рака и провел первые исследования в области экспериментальной, а позднее и клинической иммунологии (эти идеи сейчас в деталях разрабатывает Жорж Матэ). Сотрудники института постоянно совершенствуют организацию противораковой борьбы.

Всего в Советском Союзе функционирует 21 институт онкологического и рентгено-радиологического профиля. Каждый из них представляет собой отлично оснащенную клинику с консультативной поликлиникой и необходимыми лабораториями. Специальные отделы организуют и контролируют работу периферийных онкологических учреждений. В областных центрах созданы онкологические диспансеры, а в Москве, Ленинграде и ряде других крупных городов имеются городские диспансеры.

Такая структура онкологической сети позволяет успешно осуществлять три основные функции: диагностику, лечение и организацию противораковой борьбы. На базе многих диспансеров работают кафедры и курсы онкологии медицинских институтов.

Стройная организация онкологической службы в СССР, несомненно, дает положительные результаты. В нашей стране живет свыше 1 млн. людей, завершивших радикальное лечение по поводу злокачественных опухолей. Эти люди, сам факт их активной жизни в советском обществе — наибольшая награда для врачей, самоотверженных, неутомимых борцов со смертью от рака.

Книга «Досье рака» написана одним из самых ярких представителей нашей специальности. Изложение ведется от первого лица, и нет ничего удивительного, что в ней изложена личная точка зрения ученого, всю свою

жизнь посвятившего решению такой сложнейшей проблемы. Каждый, кто прочтет эту книгу, не может не увидеть за ее непростым, местами трудным для чтения текстом образ врача-гуманиста, неотступно думающего, ищущего пути спасения людей, пораженных «болезнью века» — злокачественными опухолями.

Проф. Ю. Грицман

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ РЕДАКТОРА ПЕРЕВОДА	5
ПРОЛОГ	11
ГЛАВА 1. ОТ АВТОНОМИИ К ВЗАИМОЗАВИСИМОСТИ . .	15
ГЛАВА 2. ОТ ВЗАИМОЗАВИСИМОСТИ К АВТОНОМИИ . .	36
ГЛАВА 3. О ВОЗДУХЕ, ВОДЕ И ЗЕМЛЕ	44
ГЛАВА 4. ДВОЙНЫЕ АГЕНТЫ	64
ГЛАВА 5. РАК И НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ	75
ГЛАВА 6. ВЕЛИКИЙ БЕСПОРЯДОК	79
ГЛАВА 7. ОБМАН ЗАЩИТНЫХ ОРГАНОВ	87
ГЛАВА 8. ОПАСНЫЙ ПЕРЕКРЕСТОК	106
ГЛАВА 9. ПРОФИЛАКТИКА	114
ГЛАВА 10. ЛЕЧЕНИЕ	152
ГЛАВА 11. НАДЕЖДА	215
ЭПИЛОГ	233
ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ	238
ЛИТЕРАТУРА	250
О КНИГЕ И О ПРОБЛЕМЕ	253

Жорж Матэ
ДОСЬЕ РАКА

Ст. науч. редактор И. Я. Хидекель
Мл. науч. редактор М. А. Харузина
Художник В. С. Стуликов
Художественный редактор Л. Е. Безрученков
Технический редактор Л. П. Бирюкова
Корректор И. И. Дериколенко

ИБ № 2655

Сдано в набор 26.07.82.

Подписано к печати 09.12.82.

Формат 84×108¹/₃₂.

Бумага типографская № 2. Объем 4,25 бум. л.

Гарнитура литературная. Печать высокая.

Усл. печ. л. 14,28. Усл. кр.-отт. 14,64.

Уч.-изд. л. 14,65. Изд. № 12/1636.

Тираж 50 000 экз. Зак. 514. Цена 75 коп.

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»

129820, Москва, И-110, ГСП, 1-й Рижский пер., 2.

Ордена Октябрьской Революции и ордена
Трудового Красного Знамени Первая Образцовая
типография имени А. А. Жданова
Союзполиграфпрома при Государственном комитете
СССР по делам издательств, полиграфии и книжной
торговли. 113054, Москва, Валовая, 28.

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»

в серии «В мире науки и техники»

выпустило следующие книги:

О. Милунски. Знайте свои гены. Пер. с англ., 1981.

Дж. Курцмен, Ф. Гордон. Да сгинет смерть! Победа над старением и продление человеческой жизни. Пер. с англ., 1982.

П. Мэттсон. Регенерация — настоящее и будущее. Пер. с англ., 1982.



«Наша цель — борьба с опухолями у человека. Приближаемся мы к ней по-разному. Мы используем животных, но пользуемся и наблюдениями над людьми». Эти слова принадлежат Жоржу Матэ — одному из самых авторитетных на Западе учёных-медиков, профессору экспериментальной онкологии, директору Института онкологии и иммуногенетики в Вильжюифе, вблизи Парижа. Матэ первым осуществил пересадку костного мозга у человека, что позволило ему и его коллегам спасти жизнь нескольким югославским физикам, получившим смертельную дозу облучения при аварии атомного реактора.

Злокачественные опухоли лечат средствами хирургии, облучения, при помощи лекарств. В последние годы к этим «оружиям» медиков прибавилась иммунотерапия. Именно этому методу лечения профессор Матэ придает огромное значение и уделяет ему большое место в своей книге «Досье рака».